

SIIC publica revisiones y artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

Revisiones

La tuberculosis genitourinaria en el siglo XXI

Maimonides Medical Center, Nueva York, EE.UU.



Gilbert J. Wise, Columnista Experto de SIIC
Director of Urology, Maimonides Medical Center, Nueva York, EE.UU.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat044/05714014a.htm

Abstract

Tuberculosis is a major health problem in both underdeveloped and industrialized nations. Each year there is an estimated 8 million new cases of tuberculosis (TB) with 2 million deaths. TB is an opportunistic infection affecting primarily lower social economic classes and individuals whose immune systems are compromised by age (very young and elderly), infection (HIV) and recipients of immune modulators (organ transplantation, collagen disease). Twenty percent of patients with TB may develop genitourinary (GU) tuberculosis. Pelvic infection in the female can mimic malignancy. In the past 'classic' genito-urinary tuberculosis has developed in conjunction with pulmonary or miliary infection. Patients now present with isolated (i.e. adrenal, renal, genital or pelvic) infection. Diagnosis of GU TB infection is difficult. Newer molecular biologic tools i.e. polymerase chain reaction (PCR) provide improved diagnostic methods. CT scans are an effective imaging tool. Retroperitoneal and intraperitoneal TB disease can be evaluated and treated by laparoscopic surgical procedures. Despite the advantages of the newer technology, TB of the Genito-urinary system continues to significant challenge to the practitioner because of Mycobacterium tuberculosis that is resistant to current anti-TB drugs and 'non-classic' presentation of GU infection.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des044/05714014i.htm

Epidemiología

Cada año se estiman 8 millones de casos nuevos de tuberculosis (TBC) que causarán 2 millones de muertes. El 95% de los casos se registran en países con bajos recursos económicos. La tuberculosis es una de las causas principales de muerte en pacientes con infección por HIV.¹ En ciertas regiones del mundo, como el África subsahariana, la tuberculosis está en aumento en la población adulta, esta tendencia también se registra en los niños.²

La tuberculosis también es una enfermedad prevalente en países con mayores recursos económicos. En 2002, se registraron en Estados Unidos 7 669 casos de tuberculosis, principalmente en personas extranjeras. Más del 30% de dichos casos eran inmigrantes de América Central o del Sur. Otros casos eran principalmente originarios de Asia y África.³

La tuberculosis parece afectar a ciertos grupos de la población. La mala nutrición contribuye significativamente a la inmunodeficiencia de los pacientes ancianos en los países en vías de desarrollo. El escaso control en la utilización de agentes antimicrobianos conduce a la aparición de microorganismos multirresistentes que hacen que el tratamiento adecuado de las infecciones en personas ancianas en estos países sea muy difícil. El impacto de las infecciones en los ancianos sobre la salud pública y la economía de los países en desarrollo es cada vez mayor.⁴

Patrones cambiantes en la tuberculosis

Muchos estudios contemporáneos indican que las formas extrapulmonares son las más prevalentes. En un estudio chileno con 921 pacientes infectados por tuberculosis, 370 (40.2%) presentaban formas extrapulmonares, de los cuales 199 eran hombres y 171



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat044/05714014.htm

Resumen

La tuberculosis es un problema de salud importante en las naciones industrializadas como también en los países en vías de desarrollo. Cada año se estiman 8 millones de nuevos casos de tuberculosis (TBC) con 2 millones de muertes. La TBC es una infección oportunista que afecta en forma primaria a individuos de clases sociales más bajas o a aquellos que presentan compromiso del sistema inmune debido a la edad (niños o ancianos), infecciones (HIV) o al tratamiento con moduladores del sistema inmune (trasplante de órganos, enfermedad del colágeno). El 20% de los pacientes con TBC pueden contraer tuberculosis genitourinaria (TGU). La infección pelviana en la mujer puede simular una enfermedad maligna. En el pasado, la tuberculosis genitourinaria "clásica" se desarrollaba junto con la infección pulmonar o miliar. Ahora los pacientes se presentan con la infección aislada (suprarrenal, renal, genital o pelviana). El diagnóstico de la TGU es difícil. Nuevas herramientas de la biología molecular, por ejemplo la reacción en cadena de la polimerasa, ofrecen mejores métodos diagnósticos. La tomografía computarizada es una herramienta efectiva para obtener imágenes. Las TBC retroperitoneal e intraperitoneal pueden ser evaluadas y tratadas mediante procedimientos quirúrgicos laparoscópicos. A pesar de las ventajas de las nuevas tecnologías, la TBC es aún un desafío para el médico debido a que *Mycobacterium tuberculosis* es resistente a los antibióticos actuales y a la forma de presentación atípica de la infección genitourinaria.

mujeres (edad promedio de 36.9 años, intervalo 19-68 años).⁵

En 1984, 24.3% de los casos nuevos de tuberculosis notificados en Australia eran de origen extrapulmonar. En la evaluación de 51 casos, 38 pacientes (75%) eran nacidos principalmente en el sudeste asiático o en Europa. Las localizaciones más comunes de la enfermedad fueron los ganglios linfáticos, el aparato genitourinario, la pleura y los huesos. La linfadenitis tuberculosa se registró predominantemente en individuos del sudeste asiático, mientras que la enfermedad del tracto genitourinario se limitó a los sujetos de raza blanca. El 45% de los pacientes presentaba antecedentes de exposición previa a la tuberculosis. En menos de la mitad de los casos la enfermedad se presentó con sudoración, fiebre y pérdida de peso. Los cambios compatibles con enfermedad pulmonar previa se hallaron en 34% de los casos en las radiografías de tórax de rutina. La confirmación de tuberculosis mediante pruebas de laboratorio se pudo realizar en 88% de los casos, con hallazgos histopatológicos típicos en el 90% y aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en 69% de las muestras enviadas para análisis. La resistencia a las drogas se detectó únicamente en pacientes del sudeste asiático.⁶

Otro estudio menciona 141 casos de tuberculosis extrapulmonar en pacientes sin infección por HIV en suburbios del nordeste de París. En el estudio se incluyeron 84 hombres y 57 mujeres con edad promedio de 42.2 años en el momento del diagnóstico. El 73.6% de los individuos eran extranjeros. Se identificaron 182 localizaciones en 141 pacientes. Sólo en 38 casos se detectó asociación con la forma pulmonar. Las localizaciones fueron: ganglios linfáticos (48.9%), pleura (25.5%), esqueleto (22.7%), aparato genitourinario (5.7%) y meninges (5%). Con frecuencia se observaron condiciones sociales desfavorables. La duración promedio del tratamiento fue de 10 meses. Se identificaron 24 reacciones adversas a las drogas y se aislaron 68 cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. En 5 casos se registró resistencia primaria al menos a una de las drogas antituberculosas y hubo un caso con resistencia múltiple. El 95.7% de los 93 pacientes que no se perdieron del seguimiento se curó.⁷

Recepción: 23/9/2004 - Aprobación: 21/7/2005

Enviar correspondencia a: Gilbert J. Wise MD, Maimonides Medical Center, 48-02 Tenth Avenue Brooklyn, New York 11219 EE.UU.

Los cambios en la inmunidad ocasionados por agentes terapéuticos y supresores de la inmunidad afectan la vulnerabilidad del paciente a la tuberculosis.

Es evidente que la TBC es una enfermedad prevalente en todo el mundo, tanto en las naciones industrializadas como en los países en vías de desarrollo. Además, la TBC ya no se manifiesta a través del cuadro clásico de enfermedad pulmonar.

El diagnóstico de tuberculosis genitourinaria (TGU) no puede hacerse si el médico no es consciente del potencial de esta enfermedad.⁸

Revisión de las manifestaciones de la tuberculosis genitourinaria en el siglo XXI

La TBC suprarrenal presenta masas suprarrenales unilaterales o bilaterales. Estas lesiones pueden ser identificadas y removidas mediante cirugía laparoscópica.⁹

La tuberculosis del tracto urinario superior se puede presentar como una variedad de otras enfermedades urológicas o renales. Es frecuente que el paciente no manifieste síntomas urológicos claros pero sí que presente piuria o hematuria crónicas. Los estudios microbiológicos de rutina a veces no pueden identificar el verdadero microorganismo involucrado, pero pueden demostrar infección urinaria recurrente y concomitante por *Escherichia coli*. El estado inmunológico de los pacientes afecta el proceso de curación. Los cambios inflamatorios producen fibrosis en el sistema colector y el uréter. Estos cambios inducen el cuadro clínico de uropatía obstructiva que puede ser total o segmentaria. El cambio inflamatorio y la fibrosis pueden llevar a estenosis infundibular del cáliz renal y causar obstrucción calicinal simple o múltiple.¹⁰ Las fibrosis pélvico-ureteral y ureteral pueden provocar hidronefrosis con la aparición de un absceso renal o calicinal concomitante.¹¹

En este siglo las manifestaciones clínicas de la tuberculosis renal no han cambiado. La desnutrición y las condiciones sociales características influyen en el alto índice de recaídas.¹²

Las infecciones de la vejiga son secundarias a la tuberculosis renal. Los cambios inflamatorios tempranos se producen alrededor del orificio ureteral y producen eritema y edema ampollar que pueden ser causa de estenosis del meato ureteral. La enfermedad progresiva erosiona el urotelio, con posterior formación de úlceras o fibrosis muscular. La asociación de piuria con microhematuria y orina ácida junto con la imposibilidad de detectar el microorganismo involucrado mediante los estudios microbiológicos de rutina deben sugerir la pronta evaluación de TBC. También pueden aparecer orificios ureterales en "hoyo de golf".¹³

El aumento en la incidencia de tuberculosis relacionado con el número de huéspedes inmunocomprometidos, como los pacientes con sida, ha resultado en la descripción de casos de TBC en la próstata.^{14,15} La ecografía transrectal y el drenaje transperineal son nuevas modalidades diagnósticas y terapéuticas.¹⁶

La diseminación de *M. tuberculosis* puede llevar a la infección de los órganos genitales y el aparato reproductor masculinos.¹⁷ Estos hallazgos pueden ser causa de disfunción sexual e infertilidad.

La tuberculosis peneana puede simular las enfermedades de transmisión sexual, como la sífilis y el chancro blando, con la aparición de úlceras peneanas y adenopatías inguinales.¹⁸⁻²⁰

En un estudio con 14 pacientes con HIV y TGU, en el 10% de los casos se registró infección en los testículos y la próstata. El tratamiento efectivo se pudo lograr con la terapia antituberculosa (isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) que aportó una rápida respuesta clínica.²¹ La transmisión conyugal se informó en hombres cuyas mujeres padecían TBC de los órganos pélvicos.²²

Informes recientes describen la asociación de la tuberculosis de cuello uterino con la infección por HIV.²³ El sangrado posmenopáusico es causado por tuberculosis uterina asociada con infección pulmonar inactiva.²⁴ La tuberculosis peritoneal se ha incrementado en los últimos años. Los síntomas y signos de presentación, los estudios por imágenes y el nivel de CA-125 pueden imitar a los del cáncer de ovario. Por lo tanto, la posibilidad de tuberculosis peritoneal debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de cáncer de ovario, en especial en mujeres de países con alta prevalencia de tuberculosis.²⁵

El diagnóstico depende de la clásica inyección intradérmica con derivados proteicos purificados (PPD) en la cara anterior del antebrazo. Los resultados falsos negativos pueden presentarse debido a que en los pacientes la respuesta inmune es débil o a la

aplicación de la PPD en el sitio incorrecto o por errores en la lectura de la reacción. Los estudios por imágenes de los pacientes con tuberculosis urinaria avanzada indican que la tomografía computarizada (TC) aporta información más detallada de los cambios patológicos que el urograma excretor. La ecografía demuestra el menor número de cambios morfológicos y es menos precisa que la TC y la pielografía excretora.^{26,27}

Mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) se puede diagnosticar infección por *M. tuberculosis*, *M. avium* y *M. intracellulare*. La prueba de PCR en orina ha sido utilizada para la detección e identificación rápida de micobacterias. La alta sensibilidad y especificidad de esta prueba junto con la rapidez para detectar la presencia de micobacterias, la convierten en una herramienta útil en el manejo clínico de la infección urinaria por *Mycobacterium*.²⁸

En los últimos años se han empleado procedimientos mínimamente invasivos para diagnosticar enfermedad intraperitoneal y retroperitoneal. La laparotomía y la laparoscopia se practican para tomar biopsias de masas pelvianas y realizar el diagnóstico diferencial entre tuberculosis y cáncer de ovario. La biopsia por punción transabdominal con trucut determinó el origen tuberculoso de masas abdominales pelvianas en los que la ecografía había mostrado una masa pelviana y ascitis con niveles elevados de CA-125.²⁹ La laparoscopia se ha convertido en una herramienta diagnóstica en la evaluación de enfermedad pelviana e intraabdominal.³⁰ Todos los sujetos con tuberculosis activa o latente requieren tratamiento con quimioterapia antituberculosa. Las drogas de primera elección son: isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomycin. La quimioterapia con 3 o 4 agentes debe comenzar inmediatamente luego de confirmada la infección y debe administrarse durante 6 meses como mínimo. Se pueden utilizar dos tipos de regímenes. Estos incluyen un régimen de 6 meses con isoniazida, rifampicina más etambutol o pirazinamida diariamente durante 2 a 3 meses; isoniazida más rifampicina dos veces por semana durante 3 a 4 meses, o un régimen de 9 meses con isoniazida, rifampicina, etambutol o pirazinamida en forma diaria por 2 a 3 meses seguido por isoniazida y rifampicina administradas dos veces por semana durante 6 a 7 meses.

Estudios previos indican que la terapia debe continuar durante 12 meses por lo menos. El mal estado nutricional y las condiciones sociales pueden contribuir al elevado índice de recaídas.¹² La prevalencia de tuberculosis resistente a las drogas se ha incrementado no sólo entre los individuos HIV positivos sino también entre el personal que asiste a estos pacientes.³¹ La resistencia a isoniazida sola debe ser tratada con rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 6 meses. En casos de cepas resistentes a rifampicina se recomienda un régimen alternativo con isoniazida más etambutol por 18 meses o isoniazida, pirazinamida más estreptomycin por 9 meses. El tratamiento quirúrgico de la TGU se clasifica en siete grupos: 1) drenaje de la hidronefrosis (con colocación de *stent* ureteral o nefrostomía percutánea); 2) drenaje de abscesos y colecciones; 3) tratamiento definitivo local de la TBC renal (nefrectomía parcial); 4) reconstrucción del tracto urinario superior (calico-pielouretostomía, ureterólisis, ureteroneocistotomía, reemplazo ureteral); 5) ampliación de la vejiga; 6) reconstrucción de la uretra; 7) remoción del tejido renal infectado.^{11,32}

Durante la década pasada se utilizaron técnicas mínimamente invasivas en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis intraperitoneal o retroperitoneal. La nefrectomía mediante retroperitoneoscopia y la nefroureterectomía se emplearon en forma satisfactoria.

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

El autor no manifiesta «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía completa, trabajos del autor y full text.

Síndrome de ovario poliquístico: modelo de exposición prenatal a andrógenos

Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siiisalud.com/dato/dat042/05224025.htm



Teresa Sir Petermann, Columnista Experta de SIIC
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile
Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat042/05224025a.htm

Abstract

It has been proposed that androgen excess during fetal life either experimentally, accidentally or pathologically will produce changes in the reproductive axis and glucose homeostasis of the adult female which resemble those observed in the polycystic ovary syndrome (PCOS). Although androgen excess during pregnancy has been proposed to be involved in the development of PCOS, it has not been established if PCOS mothers could provide a potential source of androgen excess for the fetus. In women with a classical 21-hydroxylase deficiency, the fetal suprarenal cortex of the fetus will be the source of the androgen excess. In the case of the PCOS, this origin is uncertain. We have recently demonstrated a significant increase in serum androgen concentrations during pregnancy in PCOS women compared to normal pregnant women, which opens the possibility that children of PCOS women could be exposed to an abnormal steroid milieu during fetal life affecting either the female or male fetus. Further studies are needed to evaluate the potential long effect of this prenatal androgen excess on baby girls and boys born to PCOS mother in order to establish if PCOS women should be treated during pregnancy in order to avoid the androgen excess.

Resumen

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 suprarenal 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 esteroide 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.

Un síndrome de etiología no resuelta

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), también denominado hiperandrogenismo ovárico funcional o anovulación crónica hiperandrogénica, es la causa más común de hiperandrogenismo con una incidencia de un 3% tanto en mujeres adolescentes como adultas. Se estima además, que está presente en el 75% de las mujeres hirsutas y en el 10% de las mujeres premenopáusicas. Su etiología es incierta y se encuentra en estrecha asociación con la resistencia insulínica (RI) y la diabetes tipo 2, las que suelen presentarse precozmente.¹⁻² En los últimos años se ha puesto de manifiesto, además, que este trastorno no solo está limitado a la mujer en etapa reproductiva, sino que puede manifestarse desde el período prepuberal y posiblemente aun antes.³⁻⁵

El SOP representa una combinación de anovulación, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia por lo general acompañados de una hipersecreción de LH y la presencia de ovarios poliquísticos en la ultrasonografía. Las manifestaciones clínicas del SOP son heterogéneas y varían de acuerdo a la edad de la paciente. Por lo general, se inician en el período perimenárquico con la aparición de alteraciones menstruales entre las que destacan la oligomenorrea,⁶ manifestaciones de hiperandrogenismo y obesidad androide.

Recepción: 30/8/2004 - Aprobación: 28/2/2005

Participaron de la investigación: Manuel Maliqueo Yevilao, Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; Pedro Rojas García, Profesor Asistente; Sergio E. Recabarren Morgado, Profesor Titular, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Concepción, Chillán, Chile.

Enviar correspondencia a: Dra. Teresa Sir Petermann, Las Palmeras 299. Interior Quinta Normal, Santiago, Chile

Patrocinio: Esta línea de investigación está financiada por el Fondo de Desarrollo Científico y Tecnológico de Chile (FONDECYT) mediante los proyectos 1030487, 1020232 y 1970291.

Durante este período es particularmente difícil sospechar clínicamente un SOP debido a los cambios fisiológicos del eje somatotrópico y reproductivo que presentan las niñas durante esta etapa de su desarrollo sexual.⁷ Es importante destacar, además, que estudios recientes establecen que el SOP puede debutar antes de este período con una adrenarquia prematura, una pubertad adelantada y un hiperinsulinismo, los que se han relacionado con el retraso del crecimiento intrauterino y el nacimiento de un niño pequeño para la edad gestacional (PEG).^{3,8}

Debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas, su definición ha sido difícil de establecer. En los últimos años se han propuesto dos definiciones: presencia de hiperandrogenismo asociado a anovulación crónica sin otra causa específica de enfermedad adrenal o hipofisaria;⁹ y disfunción ovárica caracterizada por hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico.¹⁰

La complejidad de la fisiopatología del SOP es de tal magnitud que su etiología permanece aún incierta. En ella destacan tres tipos de alteraciones interrelacionadas entre sí: una disfunción neuroendocrina caracterizada por una hipersecreción de LH, un trastorno metabólico caracterizado por insulinoresistencia e hiperinsulinemia y una disfunción de la esteroidogénesis ovárica y adrenal. Esta última es estrictamente necesaria para que se constituya el síndrome y consiste en la hiperactividad de la enzima CYP17 (citocromo P450), la cual tiene una actividad 17-hidroxilasa y 17-20 liasa y cataliza el paso de progesterona a 17 α OH progesterona (17OHP) y de ésta a androstenediona (Δ 4A). Se ha sugerido que esta disfunción sería exclusiva del SOP, pudiendo ser un evento primario o secundario al exceso de LH y/o insulina.¹¹⁻¹² El aumento de LH e insulina en el SOP lleva a una sobreexpresión de la enzima, conduciendo a una mayor producción de andrógenos intraováricos y a una anovulación crónica por inhibición del desarrollo folicular. Recientemente se ha determinado el gen para esta enzima y se ha propuesto una posible disfunción relacionada con el SOP.¹³

Además, aproximadamente el 25% de las pacientes SOP presentan un exceso de andrógenos adrenales expresado por un aumento moderado de DHEAS y una hiperrespuesta a ACTH.¹⁴ Este fenómeno parece estar genéticamente determinado y vinculado probablemente a una actividad exagerada de la CYP17¹⁵⁻¹⁶ y menos probablemente a otras disfunciones enzimáticas. En todo caso, en el SOP existiría una interrelación fisiopatológica entre el ovario y la suprarrenal, actuando los andrógenos adrenales como precursores de andrógenos ováricos y viceversa.¹⁷⁻¹⁸

La disfunción neuroendocrina, caracterizada por un aumento de la secreción de LH y disminución de la secreción de FSH, fue una de las primeras descritas en el SOP. Aún no se establece si es una disfunción hipotalámica primaria o secundaria a los niveles elevados de insulina¹⁹ o al retrocontrol de hormonas ováricas.²⁰⁻²² Se ha podido establecer, que la secreción ultradiana y circadiana de LH está alterada en mujeres SOP,²³⁻²⁵ sin que se hayan identificado alteraciones específicas de algunos neurotransmisores que la expliquen, lo que ha llevado a plantear que en ciertos SOP el aumento de la secreción de LH sería expresión de una disfunción hipotalámica, la que se debería a una "reprogramación" del generador de pulsos de GnRH por una exposición prenatal o prepuberal a andrógenos.²⁶ En adolescentes SOP, también se ha documentado una alteración de la secreción circadiana de LH,²⁷ una pulsatilidad aumentada de LH, un cociente LH/FSH elevado y un aumento de andrógenos ováricos compatible con un incremento en la actividad de 17 hidroxilasa.²⁸⁻²⁹ Estas alteraciones en la secreción de gonadotropinas pueden manifestarse en forma longitudinal durante la pubertad de niñas con anovulación,²⁹ en especial en niñas con pubarquia prematura;³⁰ sin embargo, no se han encontrado anomalías intrínsecas del eje somatotrófico (GH-IGF-1, IGF-BP3) en estas pacientes.⁸

Por otro lado, se ha demostrado que la disminución del peso corporal,³¹ la resección cuneiforme y fulguración del ovario y el uso de drogas que disminuyen la hiperinsulinemia,³² restablecen transitoriamente los ciclos ováricos, lo que sugiere que en algunos casos las alteraciones de la secreción gonadotrófica serían secundarias a la disfunción metabólica o del retrocontrol anormal de las hormonas ováricas, en el cual los andrógenos podrían desempeñar un papel preponderante.^{22, 33-34}

Respecto de la disfunción metabólica del SOP, la mayoría de estas pacientes presenta hiperinsulinemia la que podría ser considerada un marcador de resistencia periférica a la insulina. La sensibilidad tisular a la insulina, medida por diferentes métodos está reducida significativamente, tanto en SOP obesos como no obesos, en comparación con controles sanos de igual índice de masa corporal.³⁵⁻³⁷ La asociación entre hiperinsulinemia y aumento de la biosíntesis de andrógenos en mujeres con SOP es apoyada por numerosos estudios *in vivo* e *in vitro*^{11,38-40} lo que ha llevado a proponer que sería la RI, la que al condicionar una hiperinsulinemia, conduciría a una hiperandrogenemia a través del efecto estimulador de la insulina sobre las células tecales del ovario y reticulares de la suprarrenal. No

obstante, no se ha podido descartar totalmente el efecto de los andrógenos sobre la génesis de la hiperinsulinemia. Un estudio reciente demuestra que los andrógenos tendrían un efecto directo sobre la función de los islotes pancreáticos favoreciendo la expresión del gen de insulina y la secreción de insulina.⁴¹ En todo caso, el mecanismo por el cual se genera RI en el SOP no está claro. Se ha propuesto que en estas pacientes habría una alteración de los eventos post receptor.⁴²⁻⁴⁵ En el SOP, semejante a lo descrito en la diabetes tipo 2, la RI precedería a la disminución de la tolerancia a la glucosa. No todos los SOP con RI desarrollan intolerancia a la glucosa y una diabetes tipo 2, por lo que se ha propuesto que debe coexistir una disfunción β -pancreática, la cual podría ser condicionada: a) por el mismo defecto que genera la RI o b) como por un *imprinting* prenatal patológico por efecto de los andrógenos sobre los islotes pancreáticos.

En consecuencia, la etiología del SOP aún no está esclarecida y podría incluir una combinación de factores genético-ambientales. Sin embargo, no se ha podido identificar una etiología única, que tenga un poder predictivo en el desarrollo del SOP.

Ambiente intrauterino: mecanismo etiológico

Los primeros indicios que vincularon un posible papel de una exposición excesiva de andrógenos en la vida fetal con el desarrollo ulterior de SOP en la vida posnatal derivaron de observaciones en mujeres portadoras de un déficit clásico de la 21-hidroxilasa (figura 1) que fueron adecuadamente tratadas y que por ende presentaron una normalización de sus andrógenos. Durante su vida adulta, las pacientes desarrollaron rasgos típicos de SOP tales como: anovulación, hipersecreción de LH, RI y aspecto poliquístico de los ovarios. Lo anterior llevó a proponer que el exceso de andrógenos durante la vida fetal, ya sea de origen ovárico o suprarrenal, podría constituir una alteración hormonal que sería necesaria para el desarrollo de SOP en la vida posnatal.⁴⁶ No obstante, los estudios prospectivos en humanos han sido limitados, lo que ha dado origen a la utilización de modelos animales. Estudios en monas Rhesus y hembras ovinas con exposición prenatal a andrógenos (EPA) demuestran que estas hembras desarrollan características endocrinológicas y anatómicas de los ovarios que típicamente se asemejan al SOP de los humanos tales como: hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal, hipersecreción de LH, anovulación asociada a la hiperinsulinemia y ovarios aumentados de volumen de tipo multifolicular.^{26,47-53} Estos resultados sugieren que una discreta exposición prenatal a andrógenos podría explicar mucho de los rasgos típicos del SOP. En este sentido cobran gran interés las primeras observaciones efectuadas por nuestro grupo en mujeres con SOP en amenorrea de la lactancia, las cuales presentaban ovarios aumentados de volumen y una mayor concentración de androstenediona que las nodrizas normales (tabla 1).²⁵ Estos resultados nos permitieron especular que los ovarios de estas mujeres permanecieron activados durante el embarazo manteniendo una secreción androgénica elevada, lo que eventualmente podría haber androgenizado a un feto femenino. Posteriormente, logramos demostrar que efectivamente las embarazadas con SOP presentaban concentraciones de testosterona y androstenediona significativamente más altas que las embarazadas normales (figura 2) lo que apoyó nuestra teoría de que el SOP podría conducir a una EPA.⁵⁴ De esta observación deriva justamente la importancia de evaluar los posibles efectos en niños(as) nacidos de madres SOP. Los niños(as) de estas mujeres nacieron con sus genitales normales. No obstante, como se ha demostrado en el modelo de androgenización prenatal en hembras ovinas y en monos,^{26,48,55} no se requiere de una exposición excesivamente alta a andrógenos para producir cambios metabólicos y hormonales. Otro aspecto apasionante de la EPA es su posible relación con el desarrollo de RI, hiperinsulinemia y falla β -pancreática que la relacionan estrechamente al SOP humano. Un estudio reciente en monas Rhesus androgenizadas por EPA establece que la exposición prenatal a andrógenos altera la insulinosensibilidad y la función β -pancreática.⁴⁹

De lo anteriormente expuesto se desprende que una EPA

Figura 1. En humanos un modelo clásico de EPA es la hiperplasia virilizante congénita por déficit de la 21-hidroxilasa, una enzima clave en la esteroidogénesis suprarrenal. En ella, la excesiva producción de andrógenos por la suprarrenal del feto produce una autoandrogenización lo que lleva a una disfunción β -pancreática, redistribución de la grasa y cambios de la morfología ovárica de tipo poliquístico.

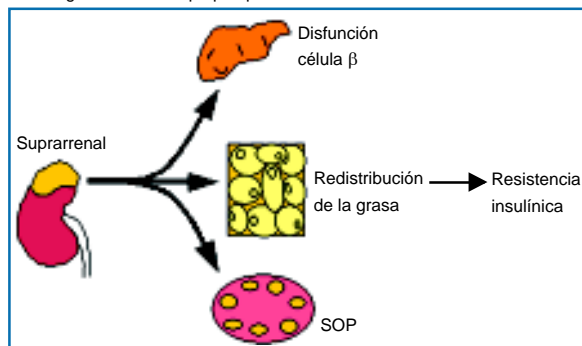


Tabla 1. Concentración sérica de esteroides sexuales y volúmenes ováricos en madres normales (MN) y madres con SOP (MSOP) en la 4ª y 8ª semana posparto y 8 semanas después del destete. (Adaptado de Sir-Petermann y col. Hum Reprod. 2002; 17: 2573 - 2579).

	Testosterona (ng/ml)	Androstenediona (ng/ml)	Estradiol (pg/ml)	Volumen ovárico (cm ³)
4ª semana				
MN	0.22 (0.10 - 0.34)	0.83 (0.20 - 1.28)	14.95 (10.0 - 34.0)	5.28 (3.3 - 7.4)
MSOP	0.37 (0.1 - 1.26)	2.42 (0.5 - 8.0)	19.36 (10.0 - 35.8)	9.59 ^c (3.85 - 15.6)
8ª semana				
MN	0.17 (0.10 - 0.35)	0.59 (0.40 - 0.90)	30.56 (10.1 - 95.0)	5.74 (4.40 - 7.70)
MSOP	0.36 (0.10 - 0.98)	2.34 ^c (0.4 - 9.89)	15.06 (10.0 - 44.0)	9.84 ^c (6.10 - 18.05)
Destete				
MN	0.28 (0.25 - 0.32)	1.22 ^b (0.71 - 1.81)	58.0 ^a (20.0 - 140.0)	5.50 (4.7 - 7.2)
MSOP	0.44 (0.14 - 0.94)	2.59 ^c (0.76 - 6.7)	15.6 ^c (10.0 - 48.0)	9.94 ^c (5.9 - 23.1)

Valores expresados en promedio y rango

^a p < 0.05 entre 4ª semana posparto y 8 semanas después del destete

^b p < 0.05 entre la 8ª semana posparto y 8 semanas después del destete

^c p < 0.05 entre MN y MSOP.

puede afectar la función reproductiva de la hembra o de la mujer. No obstante, un ambiente intrauterino anormal también podría afectar al feto masculino de una madre con SOP a través de varios mecanismos que a pesar de no haber sido formalmente descritos en la literatura, se pueden inferir de otras observaciones. Si bien es difícil especular que un ambiente hiperandrogénico pudiera afectar la función neuroendocrina reproductiva futura del feto masculino de una madre con SOP, un exceso de andrógenos puede: a) constituir el sustrato para una mayor síntesis de estrógenos por la placenta modificando el ambiente esteroide en que el feto masculino se encuentra inmerso; b) constituir el sustrato para una mayor síntesis de estrógenos en el testículo modificando el microambiente testicular durante el período fetal; c) modificar la función neuroendocrina reproductiva por un efecto directo de los andrógenos o por su conversión a estrógenos y d) alterar la sensibilidad a la insulina y la función β -pancreática.

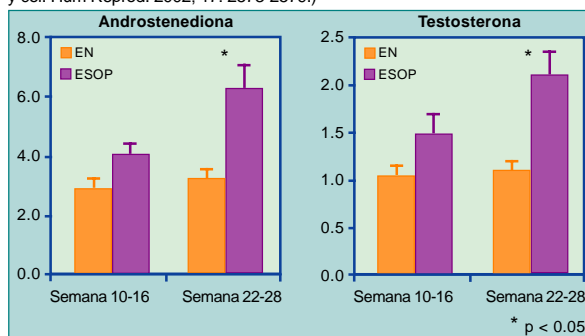
Además de lo anteriormente expuesto, debemos recordar que tanto el feto femenino como el masculino de una madre con SOP se van a desarrollar en un ambiente materno hiperinsulinémico,⁵⁴ lo cual también podría influir en la concentra-

ción de esteroides. A este respecto se ha demostrado en citotrofoblasto humano que la insulina inhibe la actividad de la aromatas y estimula la actividad de la 3β hidroxisteroide deshidrogenasa con lo cual se favorecería una mayor concentración de andrógenos.⁵⁶⁻⁵⁷

Por lo tanto, en base a las observaciones clínicas y experimentales queda establecido que la EPA desempeñaría un papel etiopatogénico en el desarrollo de SOP. No obstante, lo que ha sido menos explorado es si la madre con SOP constituye un modelo clínico de EPA para su hijo(a) (figura 3). En el modelo clínico clásico de EPA como es la hiperplasia virilizante congénita, sería la corteza suprarrenal hiperandrogénica del propio feto el origen del exceso prenatal de andrógenos, mientras que en el SOP este origen es más incierto, pudiendo ser la gónada fetal la que se activa generando una autoandrogenización, como lo observado en la hiperplasia virilizante congénita y propuesto recientemente por Abbott y col.⁵⁸ o es la madre con SOP la que traspaasa un exceso de andrógenos al feto semejante a lo que ocurre en el modelo experimental.⁵⁴ En esta última eventualidad cabe preguntarse si estas mujeres deberían ser tratadas durante el embarazo considerando que son más hiperandrogénicas e hiperinsulinémicas que las embarazadas controles.

Recientemente, otro grupo de investigadores⁵⁹ enfatiza el ambiente intrauterino adverso de la madre con SOP y concluye que el uso de metformina durante el embarazo disminuye el desarrollo de diabetes gestacional y previene el exceso de andrógenos para el feto. No obstante, antes de sugerir un manejo farmacológico de la embarazada con SOP, nosotros proponemos en primer lugar que la mujer con SOP debería lograr el embarazo en las mejores condiciones metabólicas y de peso corporal. Con lo cual evidentemente disminuiría el riesgo de diabetes gestacional y síndrome hipertensivo del embarazo. En segundo lugar, deberían establecerse las repercusiones reales de este ambiente intrauterino adverso sobre los hijos(as) de mujeres con SOP antes de proponer un manejo farmacológico de ellas durante el embarazo. Actualmente, estamos evaluando en mayor profundidad el impacto de la exposición prenatal a andrógenos sobre la función metabólica y reproductiva masculina y femenina para lo cual estamos utilizando un modelo experimental de EPA constituido por borregos y corderos nacidos de hembras ovinas androgenizadas y un modelo clínico formado por hijos(as) de mujeres con síndrome de ovario poliquístico.

Figura 2. Concentraciones de androstenediona y testosterona (ng/ml) en embarazadas normales (EN) y embarazadas con SOP (ESOP) durante las semanas 10-16 y 22-28 de gestación. Los valores se expresan en mediana \pm SEM. *p < 0.05 ajustado por índice de masa corporal. (Adaptado de Sir-Petermann y col. Hum Reprod. 2002; 17: 2573-2579.)



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

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Figura 3. Origen del síndrome de ovario poliquístico: ¿Una condición prenatal?



Estados de hipercoagulabilidad y obstrucción de la vena central de la retina

Kaiser Permanente, Hayward, EE.UU.



J. Michael Lahey, Columnista Experto de SIIC
Ophthalmologist, Kaiser Permanente, Hayward, EE.UU.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat039/04727002a.htm

Abstract

Central retinal vein occlusion (CRVO) is a common cause of severe vision loss. Workup for all patients who present with CRVO includes evaluation for hypertension, diabetes, hyperlipidemia, glaucoma, and atherosclerosis. Those patients without the common risk factors are often subjected to extensive evaluation for hypercoagulable states. We review the current literature regarding which thrombophilias are actually associated with central retinal vein occlusion. Current data suggests that tests for antiphospholipid antibodies and hyperhomocysteinemia are most often associated with CRVO. Widespread screening for hypercoagulable states on all patients with CRVO is not recommended. A hypercoagulable state workup should be considered in certain groups of patients presenting with CRVO including those patients who are young without known risk factors, those with a positive family history for thrombosis at an early age, and/or those with recurrent or bilateral retinal venous occlusive disease. Careful patient selection increases the likelihood for positive tests.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat039/04727002i.htm

Introducción

La obstrucción de vena de la retina (OVR) es la segunda enfermedad vascular retiniana más común. Su grado varía de obstrucción de rama de vena de la retina (ORVR), pasando por obstrucción de vena hemirretiniana (OVHR), hasta obstrucción de vena central de la retina (OVCR). El aumento de la presión venosa secundaria a la trombosis lleva a edema retiniano agudo y crónico y a isquemia retiniana que puede producir neovascularización, ya sea de la retina como del segmento anterior. De las enfermedades oclusivas venosas la OVCR es la forma que más amenaza la visión, especialmente cuando produce glaucoma neovascular. Los pacientes con OVR tienen 12% de probabilidades de presentar un segundo evento.¹ La aplicación de láser en grilla en la ORVR ofrece una moderada mejora de la agudeza visual.² Dicho tratamiento no demostró mejorar el resultado visual en los casos de OVCR; la fotocoagulación panretiniana puede detener el proceso de neovascularización una vez que éste se ha iniciado.³ Si bien han surgido varios tratamientos experimentales, la mayoría de los pacientes con OVR quedan con algún grado de pérdida visual permanente.⁴⁻⁹

La carencia de tratamientos efectivos de la OVCR llevó a que surja un interés creciente en los factores de riesgo subyacentes y los probables mecanismos patogénicos. La mayoría de los pacientes con OVCR tienen uno o más de los siguientes factores de riesgo: hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, glaucoma y tabaquismo.¹⁰⁻¹³ La edad también es importante, ya que 85% a 90% de los pacientes con OVCR son mayores de 40 años.^{11,14-16}

La patogénesis de la trombosis venosa se explica por la tríada de Virchow: hemodinamia alterada, lesión de la pared vascular e hipercoagulabilidad. La anatomía de los vasos retinianos tiene un papel clave en la formación del trombo en la OVCR. Las arterias y venas retinianas están en estrecha relación a nivel de la lámina cribosa, donde se producen los trombos en la OVCR.¹⁷ En este sitio, los cambios compresivos en la vena pueden producir turbulencias, alteración del flujo y lesión de la pared vascular, lo que predispone a la formación de trombos.

Recepción: 12/2/2004 - Aprobación: 30/7/2004

Enviar correspondencia a: Marsha C. Cheung, 1212 10th Ave. #101, San Francisco, CA 94122, EE.UU.

Participó en la investigación: Marsha C. Cheung MD, Department of Ophthalmology, University of California at San Francisco, 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/dato/dat039/04727002.htm

Resumen

La obstrucción de la vena central de la retina (OVCR) es una causa común de pérdida grave de la visión. El examen de todos los pacientes con OVCR incluye evaluación de hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, glaucoma y aterosclerosis. Los pacientes sin factores de riesgo habituales a menudo son sometidos a una evaluación extensa para descartar estados de hipercoagulabilidad. Hemos revisado la bibliografía actual respecto de cuáles trombofilias están asociadas con obstrucción de la vena central de la retina. La información presente sugiere que las pruebas de anticuerpos antifosfolípidos e hiperhomocisteinemia se asocian con más recurrencia de OVCR. No se recomiendan las pruebas indiscriminadas de detección de estados hipercoagulables en todos los pacientes con OVCR. Se debe considerar la investigación de estados hipercoagulables en ciertos grupos de pacientes que presentan OVCR, incluyendo a aquellos que son jóvenes y sin factores de riesgo conocidos, los que tienen antecedente familiar de trombosis a edad temprana y los que tienen enfermedad retiniana oclusiva venosa bilateral. La selección cuidadosa de pacientes aumenta la probabilidad de obtener pruebas positivas.

OVCR y estados hipercoagulables: ¿se justifica la evaluación?

Cada vez hay más dudas acerca de si la OVCR justifica la evaluación sistémica de un estado hipercoagulable subyacente. Un estudio completo de hipercoagulabilidad incluye muchas pruebas de laboratorio: factor V de Leiden, déficit de antitrombina, déficit de proteínas C y S, inhibidor de activador de plasminógeno-1, polimorfismos en el factor II G20210A, anticuerpos antifosfolípidos, lipoproteína A y niveles de homocisteína. ¿El oftalmólogo que diagnostica una OVCR debe solicitar de inmediato esta serie de pruebas? Y de ser así, ¿en qué pacientes realizar cuáles pruebas? Un importante punto a considerar es la muy baja prevalencia de trombofilias.¹⁸ Más aun, la mayoría de los pacientes con OVCR tienen uno de los factores de riesgo más comunes (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia o tabaquismo).¹⁹ Dada la prevalencia tan baja de las trombofilias y la tasa tan elevada de otros factores de confusión, la evaluación de pacientes con OVCR con una serie de pruebas costosas rinde muy poco y tiene altas tasas de falsos positivos.²⁰

La cuestión de si la OVCR implica una tendencia subyacente a la trombosis en cualquier lugar del organismo está en debate. Un estudio retrospectivo de 260 pacientes con trombosis en venas portales, cerebrales, retinianas y de las extremidades superiores mostró que los pacientes con OVR no tienen mayor frecuencia de otras trombosis en comparación con controles normales.²¹

Hayreh y col. revisaron en forma retrospectiva 535 pacientes con OVR y concluyeron que no se justifica realizar tantas pruebas en estas personas.²² Nosotros realizamos una serie prospectiva de casos de 55 pacientes con OVCR de menos de 56 años, de los cuales 72% tenían una prueba de laboratorio de hipercoagulabilidad positiva.²³ De las pruebas estudiadas, la hiperhomocisteinemia y los anticuerpos antifosfolípidos son más comunes en los pacientes con OVCR en comparación con los controles, y esto coincide con otros estudios de revisión.^{23,24} Aquí revisamos los debates y la nueva información disponible acerca de cada uno de los estados hipercoagulables en forma individual.

Factor V de Leiden/resistencia a la proteína C activada

La proteína C activada (PCA), un anticoagulante natural, se une a los factores V y VII para producir su degradación. El factor V de Leiden es una mutación genética que produce resistencia a la proteína C activada con mala respuesta anticoagulante. La prevalencia de factor V de Leiden es del 4% a 7% en la población.^{25,26} El riesgo de trombosis venosa en pacientes con esta mutación es de aproximadamente ocho veces más para los heterocigotas y de hasta

100 veces más para los homocigotas, comparados con los controles normales. Se estima que el factor V de Leiden tiene una función importante en 20% a 30% de todos los eventos tromboembólicos venosos.

En los informes de casos se identificaron algunos pacientes con OVCR y resistencia a PCA/factor V de Leiden. Grenier y col. informaron que hubo similar prevalencia de factor V de Leiden en pacientes con OVCR y trombosis venosa profunda (TVP).¹⁹ Sin embargo, numerosos estudios controlados en grupos grandes de pacientes concluyeron que el factor V de Leiden no es un factor de riesgo independiente de OVCR en los análisis multivariados.^{23,27-31} Un estudio reciente informó que la presencia de factor V de Leiden tiene alta incidencia de complicaciones neovasculares en pacientes con OVCR.³²

Anticoagulantes naturales: proteínas C y S, antitrombina III

En la cascada de la coagulación, la proteína S activada activa a la proteína C, que a su vez inhibe el papel procoagulante de los factores V y VIII. La proteína S se encuentra en hasta 2% de los pacientes con tromboembolismos. La antitrombina III inhibe la trombina así como los factores IX, X, XI, y XII activados. Los estados de deficiencia de proteína C, proteína S y antitrombina III se asocian con mayor riesgo de trombosis.³³⁻³⁵

Una vez más, hay resultados contradictorios respecto de las deficiencias de estos anticoagulantes naturales y OVCR. Se publicaron informes de casos de deficiencia de antitrombina III, de proteína C, y de proteína S y OVCR.^{36,37} Sin embargo, estudios controlados más grandes no mostraron asociación estadísticamente significativa con OVCR y alguno de esos factores.^{21,23,35,38-41}

Inhibidores de la fibrinólisis: inhibidor de activador de plasminógeno-1 y lipoproteína A

El inhibidor de activador de plasminógeno-1 (IAP-1) inhibe el activador tisular de plasminógeno, que tiene un papel importante en la fibrinólisis de los coágulos. Hay escasa evidencia de que el IAP-1 pueda ser un factor de riesgo de OVCR, en varios estudios se encontraron niveles elevados de IAP-1 en pacientes con OVCR.^{31,42,43}

El secuenciamiento del ADNc de la lipoproteína A humana muestra un alto grado de similitud con el plasminógeno humano.⁴⁴ La lipoproteína A debilita la fibrinólisis al inhibir la activación de plasminógeno y promover la coagulación.⁴⁵ Los estudios clínicos sugieren que aumenta el riesgo de tromboembolismos venosos. Pocos estudios sugieren asociación entre lipoproteína A y OVCR.^{24,31}

Polimorfismos en la protrombina G20210A

Se identificó un único punto de mutación en la posición 20210 del gen de protrombina, que está presente en 2% a 3% de la población de raza blanca. Este cambio de nucleótido G a A provoca aumento en los niveles de protrombina y es un factor de riesgo de trombosis venosa.⁴⁶

Hay resultados contradictorios respecto del posible papel de este polimorfismo como factor de riesgo de OVCR. La mayoría de los estudios concluyeron que la mutación G20210A no es un factor de riesgo de OVCR.^{19,29,47-49}

Sin embargo, un estudio retrospectivo en 100 pacientes con OVR mostró una frecuencia del gen del 12% en un subgrupo de pacientes con OVCR, que fue estadísticamente significativa, en comparación con el grupo control y el subgrupo de OVR.⁵⁰

Anticuerpos antifosfolípidos

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) están dirigidos a ciertas proteínas de unión a fosfolípidos y por lo tanto interfieren con las reacciones de coagulación y la coagulación hemática. Estos anticuerpos (anticoagulante lúpico y anticuerpo anticardiolipina) fueron descritos inicialmente en el contexto de pacientes con lupus con tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) prolongado. Actualmente se comprende que los pacientes con estos anticuerpos no tienen necesariamente que tener lupus, y que la presencia de los anticuerpos es un factor de riesgo de trombosis venosa.⁵¹ La incidencia de estos anticuerpos se estima en 2% a 4% en la población. El síndrome AAFL es la causa más común de trombofilia adquirida.⁵² Los criterios mayores del síndrome AAFL incluyen trombosis venosas o arteriales múltiples, trombocitopenia y abortos.

Algunos autores informaron que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos no predispone a OVCR.⁵³ Sin embargo, un número creciente de estudios controlados muestran mayores títulos de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con OVCR en comparación con los controles normales.^{23,42,54-56} De los seis pacientes en

nuestro estudio que tuvieron niveles elevados de títulos de AAFL, ninguno presentaba el síndrome AAFL ni tuvo trombosis recurrentes dentro de los seis años del seguimiento.²³ En un estudio reciente, 24 pacientes jóvenes con OVR que no tenían factores de riesgo sistémicos presentaban anticoagulantes lúpicos negativos, pero 43% tenían anticuerpos anticardiolipina.⁵⁷ Se ha informado obstrucción de vena de la retina en niños con síndrome FAL.⁵⁸

Homocisteína

Los niveles elevados de homocisteína plasmática constituyen un factor de riesgo bien establecido de trombosis venosa y arterial.⁵⁹⁻⁶⁰ Los niveles plasmáticos se ven afectados por carencias nutricionales, defectos genéticos y factores ambientales. Las mutaciones en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) producen aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína y trombosis venosas.⁶¹ Se describió una sustitución en la posición 677 de C a T.⁶² La homocisteína puede afectar la trombosis por su efecto en alguno de los siguientes factores, como el factor V, lipoproteínas de baja densidad, activador de plasminógeno, proteína C o, posiblemente, por efecto directo en el endotelio vascular.⁶³ El tratamiento con ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂ puede disminuir los niveles plasmáticos de homocisteína en 20% a 30%.^{64,65} Los estudios en curso están investigando si estos tratamientos pueden disminuir la trombosis.

Algunos autores informaron que es improbable una asociación entre hiperhomocisteinemia y OVCR.^{47,66} Sin embargo, un gran número de estudios bien controlados mostraron que los niveles plasmáticos de homocisteína son significativamente superiores en pacientes con OVCR.^{23,27,31,55,67-71} Weger y col. estudiaron 78 pacientes con OVCR en comparación con controles de similar edad y encontraron que la mutación MTHFR no se asocia con OVCR, pero que el estado de hiperhomocisteinemia era significativo.⁶⁷ En otro estudio, el nivel de hiperhomocisteinemia fue mayor en pacientes con OVCR, pero esto no se asoció con peor pronóstico.⁶⁸

Dado que cada vez hay más información acerca del posible nexo entre niveles plasmáticos de homocisteína y OVCR, debería realizarse un estudio controlado aleatorizado para evaluar el efecto del tratamiento con ácido fólico y vitaminas del complejo B en pacientes con niveles elevados de homocisteína. Es posible que el tratamiento vitamínico para disminuir los niveles plasmáticos de homocisteína pueda proteger contra la recurrencia de obstrucciones venosas en el ojo contralateral.

Conclusiones

La OVCR es un evento que pone en riesgo la visión si no se cuenta con un tratamiento potente. Todos los pacientes que presentan OVCR deben ser evaluados totalmente para descartar hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, glaucoma y aterosclerosis.

Hay muchas causas de hipercoagulabilidad, y tiene sentido que cualquiera de estos trastornos predisponga a OVCR. Sin embargo, ésta es una forma única de trombosis venosa y la información acerca de estados trombofílicos y OVCR no es clara. Los datos más convincentes hasta el momento sugieren que AAFL e hiperhomocisteinemia son factores de riesgo de OVCR.

Basados en la información disponible, nosotros no recomendamos la búsqueda indiscriminada de estados hipercoagulables en todos los pacientes con OVCR a menos que exista la fuerte sospecha de una trombofilia subyacente, basada en la historia clínica del paciente. Los pacientes en quienes se justifica esta especial consideración son jóvenes, sin factores de riesgo conocidos, los que tienen antecedente familiar de trombosis en edades tempranas y los que tienen enfermedad retiniana venosa oclusiva recurrente o bilateral. La mayor comprensión de los mecanismos patogénicos subyacentes a la OVCR puede influir en la terapéutica en el futuro, al ofrecer tratamientos nuevos y más eficaces.

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

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía completa, trabajos del autor y full text.

Artículos originales

La sedación y la analgesia en la unidad de cuidados intensivos

Laboratory of Clinical Epidemiology, Ranica, Italia



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat043/05512000a.htm



Guido Bertolini, Columnista Experto de SIIC
MD, Laboratory of Clinical Epidemiology, Ranica, Italia

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05512000a.htm

Abstract

Agitation is the commonest indication to use sedative and analgesic drugs in the intensive care unit (ICU). Several diseases, including acute central nervous system diseases, acute respiratory failure, hypotension, and hypoglycemia may cause agitation. These causes should be accurately sought before symptomatic treatments are started. In many ICU patients anxiety, fear and pain are well recognized causes of agitation. In such cases the use of sedatives and analgesics is of primary importance to avoid the development of depression and other chronic syndromes. There is no single level of sedation, nor single sedative regimen suitable for all patients and for all situations and for all patients, and the use of sedative and analgesics should be finely tuned on the patient's need. Side-effects of sedative drugs can be severe, or even life-threatening as in the so-called propofol-infusion syndrome. Appropriate scoring systems, frequent clinical evaluation and daily interruption of continuous intravenous drug infusions can be of great value to find the optimal level of sedation, and to avoid risky clinical situations.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat043/05512000i.htm

Introducción

La mayor parte de los pacientes en estado crítico requieren sedación, analgesia o ambas en algún momento de su estadía en la unidad de cuidados intensivos (UCI). La excitación es la indicación principal para la utilización de sedantes.¹ El tratamiento inadecuado de esta entidad se asocia con la aparición de trastornos psicológicos entre los que figuran la depresión, la ansiedad y otros síndromes crónicos.²⁻⁴ Por este motivo la identificación rápida, la prevención apropiada y el tratamiento efectivo de la excitación son muy importantes. Cuando sea posible se deben solucionar todas las causas relacionadas antes de comenzar con el tratamiento sintomático, aunque a veces es difícil identificar los factores desencadenantes en cada caso.

Definición de la excitación en la UCI

Se denomina excitación la condición clínica caracterizada por movimientos violentos, emociones fuertes y tumultuosas o ambos.¹ Esta definición (de Funk y Wagnall, de 1982) tiene como ventaja que incluye la perturbación física y la perturbación emocional. En este contexto, el paciente inmovilizado con dolor intenso o el paciente comatoso que lucha con el respirador pueden presentar excitación aunque representen extremos opuestos del mismo espectro.

Desde el punto de vista clínico, la excitación se caracteriza por un estado de alerta moderado o extremo, tensión aumentada e irritabilidad que pueden llevar a confusión, desorientación, hiperactividad y a la hostilidad franca.¹ En estos pacientes pueden suceder complicaciones peligrosas. Entre éstas se incluyen: la extubación, la remoción de catéteres venosos o arteriales,⁵ el aumento sistémico o, a nivel del miocardio, del consumo de oxígeno y fallas en la coopera-

Resumen

La excitación es la principal indicación para el uso de analgésicos y sedantes en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Diversas enfermedades, entre las que se incluyen las enfermedades agudas del sistema nervioso central, la insuficiencia respiratoria aguda, la hipotensión y la hipoglucemia, pueden causar excitación. Estas deben ser investigadas antes de comenzar el tratamiento sintomático. En muchos pacientes en UCI la ansiedad, el temor y el dolor son causas reconocidas de excitación. En estos casos el uso de sedantes y analgésicos es muy importante para evitar la depresión y otros síndromes crónicos. No existe un nivel de sedación único ni tampoco un régimen de sedación que se adapte a todos los pacientes o a todas las situaciones. El uso de sedantes y analgésicos debe estar en sintonía con las necesidades del individuo. Los efectos colaterales de los sedantes pueden ser graves y comprometer la vida del paciente, como en el caso del síndrome por infusión de propofol. Los sistemas que otorgan puntaje, la evaluación clínica frecuente y la interrupción diaria de las infusiones de drogas por vía intravenosa pueden ser valiosas para encontrar el nivel de sedación óptimo y para evitar situaciones clínicas riesgosas.

ción con el personal de la UCI. En general los signos vitales son anormales: la presión arterial, la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca pueden alcanzar valores elevados que ponen en riesgo al paciente. La hipercoagulabilidad, la inmunosupresión y el catabolismo persistente son otras complicaciones.

El paciente con excitación y frecuencia respiratoria alta puede no ser capaz de sincronizar su respiración con el respirador aunque se agote. Esto lleva al aumento de la presión en la vía aérea, ventilación inadecuada, disminución de la PaO₂ y de la PaCO₂ o al incremento de esta última. Paradójicamente todos estos fenómenos pueden intensificar la excitación.

Causas de excitación en la UCI

El origen de la excitación en la UCI es multifactorial y las causas específicas se clasifican en intrínsecas y extrínsecas. Las primeras se relacionan con las enfermedades agudas, la medicación, la suspensión de la droga, la ansiedad, el temor, el delirio y el dolor. Las extrínsecas se relacionan con el ambiente de la UCI. El análisis detallado de la historia del paciente y el examen físico, la revisión de los datos de laboratorio y otros relacionados con el diagnóstico, el reconocimiento de la efectividad de los distintos tratamientos, la colaboración entre los miembros de la familia y el equipo de salud y la experiencia son requisitos para manejar la excitación en forma apropiada.

Causas intrínsecas

Las enfermedades agudas del sistema nervioso central como el traumatismo de cráneo grave, la hemorragia subaracnoidea, el accidente cerebrovascular, la meningitis y las convulsiones frecuentemente provocan excitación. El aumento subsecuente en la tasa metabólica del cerebro incrementa el flujo sanguíneo cerebral y el volumen, que a su vez pueden elevar la presión endocraneana a niveles que comprometen la vida del paciente. En esta situación, la sedación óptima aporta beneficios debido a que puede normalizar la presión endocraneana, incluso sin otro tratamiento.⁶

La insuficiencia respiratoria aguda con disnea e hipoxia, como también la hipotensión y la hipoglucemia^{7,8} son otras causas de excitación.

Recepción: 1/10/2004 - Aprobación: 18/5/2005

Enviar correspondencia a: Guido Bertolini, GIVITI Coordinating Center. Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri". Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò. 24020 Ranica (Bergamo), Italia.

Participaron en la investigación: Simone Piva, MD; Nicola Latronico, MD, Institute of Anesthesiology-Intensive Care. University of Brescia, Spedali Civili, Brescia, Italia.

Diversas drogas pueden causar excitación debido a un efecto directo (lorazepam, las drogas anticolinérgicas) o como consecuencia de la interacción medicamentosa, particularmente en los ancianos.¹

La excitación puede ser consecuencia de la suspensión del abuso de drogas, como la nicotina, el alcohol y la cocaína. También la suspensión del tratamiento con benzodiazepinas puede ser responsable de esta condición. En estos casos, los síntomas incluyen: disforia, irritabilidad, sudoración, temblores y anorexia. Los desmayos y los mareos también pueden estar presentes, en especial en los casos en que la suspensión es brusca. La utilización de benzodiazepinas en dosis altas durante períodos prolongados puede desencadenar síntomas más graves luego de su interrupción. Por lo que es prudente disminuir la dosis en forma gradual cuando se debe retirar la medicación.

La ansiedad, el temor y el dolor pueden provocar excitación. El dolor es frecuente en los individuos internados en UCI, puede causar miedo y ansiedad e incrementar la excitación. Las fallas para reconocer el dolor producen excitación en forma habitual y esto puede llevar a la administración excesiva de sedantes. De acuerdo con lo enunciado, se recomienda el tratamiento agresivo del dolor en la UCI.⁷

A pesar de esto, el dolor es un problema que se ignora. El enfoque inadecuado del dolor posquirúrgico resulta paradigmático en este sentido. El dolor posquirúrgico aparenta ser un síntoma que se puede tratar sin dificultad. La población en riesgo puede ser identificada fácilmente y el dolor agudo puede ser tratado con facilidad mediante la administración de opiáceos. Por otro lado, el alivio insuficiente del dolor se ha asociado con el aumento de la morbilidad, el tiempo de estadía, los costos y con recuerdos desagradables para el paciente. A pesar de estas premisas, una investigación realizada por el *Grupo Italiano Valutazione Interventi in Terapia Intensiva* (GiViTi) reveló que aproximadamente el 50% de los pacientes en estado crítico luego de la cirugía no reciben la analgesia adecuada. En esta cohorte grande el coma se asoció con una menor probabilidad de recibir opiáceos. Los pacientes comatosos no "sienten" dolor ni recuerdan las experiencias dolorosas, pero sin duda requieren la administración de analgésicos.⁹

Causas extrínsecas

Es evidente que el estado crítico y la dependencia de otras personas pueden causar ansiedad. Además, el ambiente de la UCI puede ser una fuente de excitación. Los ruidos de los monitores y de otros dispositivos, las actividades de rutina de las enfermeras (aspiración de la vía aérea, la extracción de muestras de sangre, la terapia física, los cambios de ropa y la movilización del paciente), el frío y el calor, el hambre y la sed, la inmovilización prolongada, la privación del sueño, la sensación de aislamiento, la incapacidad para poder comunicarse y la falta de información figuran entre las causas de excitación en la UCI.¹⁰ Las estrategias de sedación deben reconocer y apuntar hacia este problema de manera efectiva.

La lección que aporta un caso clínico

Un médico de 65 años recientemente retirado fue internado en el departamento de cardiología debido a que presentaba infarto agudo de miocardio. En este paciente se realizó angioplastia transluminal percutánea, con la colocación intracoronaria de stent y la administración posterior de dosis bajas de fibrinolíticos por vía intravenosa. A las 3 horas del procedimiento, mientras permanecía en la unidad coronaria, el paciente presentó excitación leve y desorientación en el tiempo, los valores de presión arterial en ese momento eran altos (185/107 mm Hg) con dolor moderado en el brazo derecho. Se identificó la hipertensión como causa relevante de excitación y se instituyó el tratamiento antihipertensivo. La presión arterial alcanzó valores de 145/90 mm Hg pero el cuadro clínico no cambió. En ese instante, la enfermera descubrió que el paciente estaba recibiendo una infusión de 30 mmol/l de KCl en dextrosa al 5%. Al interrumpir la infusión el dolor en el brazo derecho desapareció rápidamente, pero a pesar de esto no hubo modificaciones en la hipertensión ni en la excitación. Luego de tres horas, el paciente estaba tranquilo y se espaciaron los controles. Durante la noche se constató que estaba inconsciente, con pupilas desiguales (diámetro pupilar izquierdo mayor

que el derecho). Se realizó TC cerebral de urgencia que reveló la presencia de hemorragia intraparenquimatosa extensa en el hemisferio izquierdo. Luego de 2 años de seguimiento el paciente continúa con afasia grave.

La lección que aprendimos con este caso es doble. En primer lugar, es necesario identificar las causas posibles de excitación y tratarlas en forma agresiva antes de considerar el tratamiento con sedantes y analgésicos. Algunas veces el origen de esta condición es trivial. Por ejemplo, las soluciones que contienen cantidades grandes de potasio o las hiperosmolares pueden provocar dolor y flebitis al ser administradas por vía intravenosa. La retención urinaria es una causa importante de excitación, que debe ser considerada incluso en los pacientes con sonda vesical (la sonda puede estar ocluida). En segundo lugar, ante problemas complejos es raro que la solución sea simple.

El problema del delirio en la UCI

El delirio es una indicación frecuente para el tratamiento con sedantes (haloperidol). A pesar de que esta condición no es controlada en el entorno de la UCI, el delirio es muy común y se observa en más del 80% de los pacientes con ventilación mecánica. El delirio permite predecir el aumento en la mortalidad a los 6 meses y de la duración de la estadía en el hospital.¹¹ El diagnóstico del delirio requiere que éste haya comenzado en forma aguda y un curso fluctuante de funcionamiento cognitivo deteriorado asociados con falta de atención. El pensamiento desorganizado o la alteración en el nivel de conciencia son necesarios para establecer el diagnóstico. Ely y col. han propuesto un puntaje sencillo y confiable para a diagnosticar el delirio.¹²

¿Cuál es el nivel de sedación adecuado?

No existe un nivel de sedación ni un régimen de sedación único que se adapte a todos los pacientes y situaciones. En los últimos años el nivel ideal de sedación cambió y de la desconexión total del paciente de su entorno se pasó a poder mantenerlo calmado, conservar el ciclo sueño y vigilia y poder despertarlo sin dificultad. Sin embargo, en algunos casos la sedación profunda es necesaria para facilitar la ventilación o en la hipertensión endocraneana refractaria. En general, la infusión continua a baja velocidad, suplementada con administración en bolo cuando sea necesario, es la estrategia recomendada ya que se vio que reduce la duración de la ventilación. La evaluación frecuente de la sedación y la excitación a través de puntajes validados es por lo tanto el tratamiento recomendado.

Escalas de sedación

La escala de Ramsay, introducida en 1974 se ha generalizado. Es fácil de aplicar pero no permite discriminar entre los distintos niveles de sedación y carece de descriptores específicos para lograrlo y no ha sido validada para su uso en UCI.¹³

La Escala de Excitación-Sedación fue desarrollada para evaluar el nivel de conciencia y excitación en pacientes adultos internados en UCI. Consta de un ítem con opciones de respuesta que varían de 1 a 7 y fue validada para su empleo en adultos en estado crítico.¹⁵

La Escala de Evaluación de la Actividad Motora: su estructura es similar a la de la Escala de Excitación-Sedación y se demostró que es válida y confiable para los pacientes adultos con asistencia respiratoria mecánica internados en la UCI de cirugía.⁷

Independientemente de la escala, la sensibilidad, es decir en qué grado un instrumento es capaz de detectar cambios en el fenómeno estudiado, debe ser una característica de primera importancia en el proceso de validación. Sin embargo, una revisión sistemática reciente no pudo encontrar ningún puntaje de sedación en el que la sensibilidad haya sido evaluada.¹⁵ Además, la mayor parte de las herramientas existentes se centran exclusivamente o predominantemente en el estado de conciencia, mientras que la prescripción de sedantes requiere que todas las razones por las cuales se implementa el tratamiento sean evaluadas y controladas. Por este motivo, recientemente se introdujo el *Adaptation to the Intensive Care Environment* (ATICE), un sistema que pondera la adaptación del paciente al ambiente de la UCI.¹⁵ El marco conceptual que se tuvo en cuenta para el desarrollo de este sistema es que una herramienta que contiene un

único ítem no era suficiente para abordar todos los aspectos de la adaptación al ambiente de la UCI, la cual podría describirse mejor combinando la evaluación del estado de conciencia y la tolerancia. Por lo tanto, el ATICE contiene 5 ítem: Lucidez (0-5) y Comprensión (0-5), combinados en el dominio Conciencia (0-10), y Tranquilidad (0-3), Sincronización con el respirador (0-4) y Relajación facial (0-3), combinados en el dominio Tolerancia (0-10). El puntaje total del ATICE oscila entre 0 (la adaptación al ambiente de la UCI es extremadamente baja debido a la alteración del estado de conciencia y a la escasa tolerancia) y 20 (muy buena adaptación, combinación del estado de conciencia preservado y buena tolerancia). El ATICE mide en forma eficiente la adaptación de los pacientes con ventilación mecánica y su validez, confiabilidad y sensibilidad han sido demostradas.

La evaluación objetiva que no considera los aspectos clínicos puede ser útil en los pacientes que reciben bloqueantes neuromusculares o durante la sedación profunda y puede realizarse a través del índice bispectral o del índice del estado del paciente (*Patient State Index*).

El índice bispectral (BIS) del electroencefalograma (EEG) es una variable derivada empíricamente que integra distintos descriptores del EEG en un puntaje único que no es afectado por la anestesia o los sedantes.¹⁶ Los puntajes oscilan entre 0 y 100 y es un índice coherente y fidedigno del estado de conciencia en personas saludables, un puntaje de 95 o más indica conciencia plena. No obstante, en el escenario de la UCI los resultados del BIS pueden no ser confiables debido a variables de confusión como los artefactos musculares¹⁶ o disfunción neurológica primaria o secundaria.¹⁷

El *Patient State Index* (PSI) es un número adimensional con un valor máximo de 100 (completamente despierto) y un mínimo de 0 (paciente con anestesia profunda) y se obtiene a partir del análisis del EEG de 4 canales. Este índice se creó para controlar a los pacientes durante la anestesia pero puede ser útil para evaluar el nivel de sedación en los pacientes de la UCI que reciben propofol o sufentanilo para lograr la sedación.¹⁸

Analgésicos

La morfina es la droga más utilizada para el tratamiento del dolor. Para la administración intravenosa en bolo la dosis recomendada es de 0.01-0.15 mg/kg cada 1-2 horas y para la infusión continua es de 0.07-0.5 mg/kg/h.

El fentanilo tiene comienzo de acción rápido (cerca de un minuto) debido a su alta liposolubilidad y a que la duración de su acción es corta (de 30 minutos a una hora). Las dosis aconsejadas son de 0.35-1.5 µg/kg cada media hora si se administra en bolo y de 0.7 a 10 µg/kg/h cuando se administra en infusión continua. Ambas drogas son metabolizadas en el hígado y excretadas por el riñón.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) se utilizan para tratar el dolor posquirúrgico moderado a intenso. Datos recientes indican que la alteración de la función renal asociada con los AINE es irrelevante desde el punto de vista clínico. No obstante, no existen datos de pacientes en estado crítico en los que la función en los distintos órganos puede estar comprometida. Además, otras complicaciones asociadas con estas drogas, como el efecto antiagregante plaquetario y la hemorragia gastrointestinal, pueden ser particularmente problemáticas en estos pacientes. Por lo tanto, la administración de AINE como únicos analgésicos no está recomendada; los opiáceos son las drogas de primera elección para el tratamiento del dolor agudo intenso.

Sedantes

Los sedantes en la UCI se utilizan con frecuencia por períodos prolongados en pacientes con disfunción de múltiples órganos. Esta condición puede desencadenar efectos colaterales impredecibles aunque se demostró que estas drogas son seguras en la práctica de la anestesiología. El etomidato, un anestésico seguro cuando se utiliza en el quirófano, aumenta la mortalidad en los pacientes en estado crítico debido a que anula la respuesta de la corteza adrenal al estrés.

Las benzodiazepinas son las drogas que más se usan para sedar a los pacientes en la UCI debido a que presentan distintas propiedades: sedantes, hipnóticas, anticonvulsivas y relajantes musculares; todas son capaces de provocar amnesia anterógrada,

pero no pueden causar pérdida de la memoria retrógrada; no tienen efecto analgésico pero actúan sinérgicamente con los analgésicos opiáceos. Se metabolizan principalmente a nivel hepático y se excretan por el riñón, por lo que se deben administrar con cuidado en individuos con insuficiencia renal o hepática. Todas son liposolubles y su volumen de distribución es amplio; la duración de su acción está sujeta a la redistribución en los tejidos periféricos donde estas drogas no tienen efecto farmacológico.

El diazepam tiene un comienzo de acción de 1 a 2 minutos luego de la administración intravenosa y alcanza su efecto máximo luego de 2 a 5 minutos; su acción dura alrededor de 4 a 6 horas. Es metabolizado en el hígado y esto deriva en la producción de metabolitos activos que se excretan a nivel renal. Los metabolitos activos del diazepam son responsables del efecto sedativo prolongado y esto dificulta su administración intravenosa por largos períodos.²⁰ Otras desventajas importantes son la posibilidad de que precipite en solución acuosa y la aparición de dolor o tromboflebitis cuando es administrado en una vena periférica.

El lorazepam tiene comienzo de acción de 1 a 5 minutos luego de la administración intravenosa y alcanza su efecto máximo luego de 60 a 90 minutos; su acción dura alrededor de 6 a 10 horas. Es metabolizado en el hígado y se excreta a nivel renal con una vida media de 12 a 20 horas. Los metabolitos del lorazepam no tienen actividad farmacológica por lo que su comportamiento es más predecible. En general se administra en forma intermitente aunque también puede ser administrado en infusión continua. Una de sus desventajas es que puede precipitar en solución acuosa, en especial en las que se prolongan más de 12 horas^{1,20} y la posibilidad de acidosis metabólica o insuficiencia renal cuando el período de administración es prolongado.²¹

El midazolam es dos a tres veces más potente que el diazepam. El comienzo del efecto tarda entre 1 y 2 minutos luego de la inyección intramuscular o intravenosa y el pico de acción se observa entre los 3 y los 5 minutos. Este dura de 0.5 a 2 horas, lo que facilita su administración en caso de infusión continua. Se aconseja su uso en caso de excitación aguda para lograr un efecto sedante de corta duración; no se utiliza para sedar al paciente por 48-72 horas, porque se prolonga el período de acción y no se puede predecir el momento en el que el sujeto puede despertar. Este efecto se debe a la acumulación de metabolitos activos y es frecuente en pacientes obesos y en los que la concentración de albúmina es baja.⁷

El propofol es un anestésico intravenoso que no se relaciona con otras clases de anestésicos. Presenta propiedades sedantes y anticonvulsivas si se administra en dosis bajas. Al igual que las benzodiazepinas produce amnesia, aunque es menos predecible que el midazolam. La fórmula farmacéutica original se asociaba con alto riesgo de anafilaxia, por lo que se introdujo una nueva fórmula en una emulsión lipídica (10% de aceite de soja, 2.25% de glicerol y 1.2% de fosfolípidos purificados de huevo). Requiere que la administración sea cuidadosa debido a que es incompatible con otras drogas y al riesgo de infección; por lo que la infusión debe ser reemplazada en forma regular. Esta droga posee una vida media de distribución de 2 a 8 minutos y el hígado la elimina con rapidez (se convierte en metabolitos inactivos y solubles que se excretan por el riñón), por este motivo luego de administrada durante 8 horas se puede eliminar completamente en 40 minutos desde la suspensión de la infusión.

El síndrome de infusión de propofol es un síndrome raro y a veces fatal que fue descrito originalmente en niños en estado crítico que recibieron infusión de propofol en altas dosis (mayor de 4 mg/kg/hora) por un período prolongado (mayor de 48 horas) y fue observado recientemente en adultos.²² Sus características principales son: acidosis metabólica grave, insuficiencia renal, rhabdomiólisis e insuficiencia cardíaca fatal. La patogénesis de este síndrome es compleja e involucra factores iniciadores y factores desencadenantes. Los factores iniciadores son las enfermedades neurológicas y la inflamación sistémica. Entre los desencadenantes figuran el propofol en dosis altas y los tratamientos de apoyo con catecolaminas y corticoides.

¿Interrupción diaria o sedación continua?

La mayor parte de los sedantes se administran en infusión continua. Al compararla con la administración intermitente en bolo, la infusión continua provee un nivel constante de seda-

ción y puede aumentar el bienestar del paciente.²³ Sin embargo, la administración de sedantes por infusión continua ha sido reconocida como un factor que permite predecir la estadía prolongada en asistencia respiratoria mecánica y una estadía más larga en la UCI y en el hospital.²³ Recientemente se demostró que la interrupción diaria de la infusión de sedantes disminuye la duración de la asistencia respiratoria mecánica, el tiempo de estadía en la UCI y la dosis de benzodiazepinas.²⁴ Además, la interrupción diaria no aumenta los resultados psicológicos adversos y podría asociarse con una reducida frecuencia de trastorno por estrés postraumático.²⁵ Por lo tanto, se recomienda la interrupción diaria de los sedantes.

Conclusión

La sedación y la analgesia óptimas son esenciales en el tratamiento del paciente en estado crítico. No obstante, los clínicos no deben olvidar que las drogas utilizadas pueden causar importantes efectos adversos, como en el mencionado caso del etomidato. Por este motivo, las causas posibles de excitación y dolor deben ser investigadas y se debe comenzar el tratamien-

to etiológico antes del tratamiento sintomático. Si se decide utilizar sedantes y analgésicos este tratamiento debe ajustarse con precisión a las necesidades del paciente. Para lograr este propósito, el uso de sistemas de puntaje apropiados, la evaluación clínica frecuente y la interrupción diaria de las infusiones continuas de drogas pueden ser de gran valor.

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

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía completa, trabajos del autor y full text.

Nutrición enteral por sonda nasointestinal. Una alternativa posible en pacientes con demencia avanzada

Hospital Español de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat043/05513014.htm



Augusto Vicario, Columnista Experto de SIIC
Médico del Departamento Medicina Interna, División Cardiología,
Hospital Español de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05513014a.htm

Abstract

Up to now, there is not a solid medical evidence that justifies nutritional support in patients who suffer from advanced dementia with swallowing disorders. As a matter of fact, such a determination is controversial. Opposite medical opinions plus ethic, moral and religious principles, emphasize the great difficulties that the patient's relatives have to face when asked to decide on this issue. The use of nose-entery catheter for a long time is a better alternative in comparison with implanting a percutaneous gastrostomy catheter, because it is less invasive, more secure, more effective and has a low incidence of complications. Lastly, it is easily removed to restore oral feeding as well as it helps to reduce medical attention costs.

Resumen

No existe hasta el momento evidencia médica sólida que justifique el apoyo nutricional para pacientes con demencia avanzada y trastornos deglutorios, lo cual convierte tal decisión en un aspecto controvertido. La indecisión familiar y las opiniones médicas encontradas se funden con principios éticos, morales y religiosos. La escasa incidencia de complicaciones con el uso de sondas nasointestinales por tiempo prolongado es una alternativa posible, poco invasiva, segura y eficaz, que hace que este método sea superior al implante de una sonda por gastrostomía percutánea. Su simple remoción permite retomar con facilidad la alimentación por vía oral y disminuir los altos costos que conlleva la atención médica de estos pacientes.

La demencia es la primera causa de deterioro conductual en el mundo y su creciente incidencia aumenta *pari passu* con la mayor expectativa de vida. Este síndrome discapacitante, progresivo e irreversible de las funciones intelectuales superiores es un desafío entre otros para la medicina asistencial.

La aparición de trastornos deglutorios o disfagia orofaríngea debido a la pérdida de funciones motoras es un hecho frecuente en los estadios avanzados de la demencia que obligan a decisiones tales como el apoyo nutricional artificial. En la actualidad no existe evidencia que demuestre que el uso rutinario de esta práctica disminuya el riesgo de aspiraciones broncopulmonares, retarde la muerte o mejore la calidad de vida.^{1,2} Por lo tanto, la

decisión de nutrir artificialmente a un paciente con demencia avanzada trasciende la frontera médica y funde sus límites con planteos de índole filosófica, ético-moral y hasta religiosa. Sin embargo, Shega y col.³ publicaron los resultados de una encuesta aleatorizada llevada a cabo entre 195 médicos de la Asociación Médica Americana sobre los beneficios de utilizar sondas de alimentación en pacientes con demencia, y observaron que más de la mitad considera la utilización de las sondas como cuidado estándar en este grupo de pacientes, además piensan que reduce el ritmo de neumopatía aspirativa (76.4%), y mejora la curación de úlceras por decúbito (74.6%), el estado nutricional (93.7%) y la supervivencia (61.4%), estos resultados ponen en evidencia la discordancia en las opiniones.

La Carta de Declaración de los Derechos del Paciente (1973)⁴ de la Asociación Norteamericana de Hospitales insta al "derecho a una atención considerada y respetuosa" del paciente, a "obtener de su médico la información completa y disponible sobre su diagnóstico, tratamiento y pronóstico, en términos que sea razonable considerar como comprensible para el paciente", o "proporcionarla en su lugar a alguna persona adecuada" en caso de imposibilidad de ser recibida por éste; estos fundamentos son

Recepción: 16/11/2004 - Aprobación: 20/5/2005

Enviar correspondencia a: Augusto Vicario. E. Ravignani 2393 2B (1425), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Participó en la investigación: Lisandro Alberto García, Profesor Titular de Nutrición Universidad del Salvador, Docente de la 1ra. Cátedra de Nutrición Universidad Nacional de Buenos Aires, Hospital Español de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

necesarios para otorgar el "consentimiento informado".

Estos derechos implican que tal decisión inexorablemente debe ser tomada en conjunto entre el médico y el familiar responsable, se debe explicar ante todo que la razón de tal procedimiento será evitar el sufrimiento que produce la muerte por inanición o deshidratación y no una instancia que intenta prolongar la vida.

Los problemas deglutorios y la falta de cooperación de los pacientes, más allá de aquellos provocados por tratamientos farmacológicos o los debidos a síntomas extrapiramidales, pueden ser reversibles; hecho que redundará en la necesidad de ser lo menos intervencionista posible en los procedimientos a seguir.

Nuestro estudio,⁵ apoyado por evidencia empírica, concluye en algunas ventajas acerca del uso apropiado de la sonda nasointestinal por sobre la gastrostomía endoscópica percutánea, más aun si se considera la posibilidad de que el paciente retome la alimentación oral.

Primero, durante nuestro período de seguimiento (12 meses) los índices nutricionales medidos (peso, albúmina, recuento de linfocitos, colesterol, etc.) no sufrieron variaciones ni diferencias con el grupo tratado con gastrostomía, aunque es cierto que el aporte calórico, ajustado a cada situación, guarda relación más con el modo de dispensar los nutrientes (bomba de infusión) que con el vehículo utilizado.

Segundo, la casi total ausencia de eventos adversos importantes (neumopatía aspirativa) y la no presentación de complicaciones vinculadas a la sonda (úlceras por decúbito) en los pacientes con sonda nasointestinal es sumamente significativa, si se la compara con los pacientes con gastrostomía; no así los vinculados con la calidad de vida (restricción de movimientos, uso de mitones) que presentaron igual incidencia en ambos grupos.

Tercero, el emplazamiento de la sonda nasointestinal es un procedimiento poco invasivo, carente de complicaciones y bien tolerado. La técnica, al no requerir control radiológico, puede ser realizada por personal de enfermería debidamente entrenado.

Cuarto, su bajo costo –tanto el vinculado al procedimiento cuanto el relativo a las complicaciones futuras– convierte la sonda nasointestinal en una alternativa posible. En tal sentido, Mitchell y col.⁶ observaron los elevados costos en salud de los pacientes con demencia avanzada residentes en instituciones especializadas y alimentación oral, comparados con aquellos portadores de gastrostomía. Los autores atribuyen los resultados a que tales pacientes demandaron mayor dedicación del personal médico y paramédico, sufrieron más hospitalizaciones por deshidratación, internaciones de emergencia y tratamientos con antibióticos, entre otros. Sin embargo, para Medicare, los mayores costos se dan en los pacientes portadores de gastrostomías y estarían asociados con el emplazamiento del tubo y el manejo de las complicaciones agudas, hecho éste que avalaría el uso de sondas nasointestinales.

Quinto, luego de 36 meses de seguimiento, dos pacientes del grupo con gastrostomía fallecieron (uno a causa de neumopatía aspirativa) y uno retomó la alimentación oral. En tanto, en el grupo con sonda nasointestinal fallecieron cinco por otras causas no vinculadas a la alimentación por sonda; dos continúan igual y uno reinició la alimentación oral.

Para muchos profesionales, la alimentación oral con "cuchara" es la elección para estos pacientes con demencia avanzada, sin embargo, éste será el caso sólo cuando la disfagia se encuentre relacionada con falta de cooperación y no con un verdadero trastorno motor. No obstante, tal método no sólo incrementará los costos, habida cuenta del tiempo dedicado por el personal o "cuidador" personalizado, sino que tendrá como agravante desconocer tanto el aporte calórico real que el paciente recibe, cuanto la hidratación, con el consabido riesgo de desnutrir progresivamente al paciente. En tal sentido, será menester definir con exactitud "demencia avanzada" y el "método diagnóstico" adecuado para evaluar la disfunción deglutoria.

Contraria a la indicación de implantar gastrostomía a los pacientes que requieran apoyo nutricional prolongado (> 30 días),⁷ nuestra experiencia continúa utilizando sondas nasointestinales de silicona con lastre. Anderson y col.⁸ adaptaron una nueva técnica de implante para la sonda nasointestinal: llamada *nasal loop*, en pacientes con *stroke*, y concluyen que es segura, bien tolerada, efectiva y evita la inserción innecesaria de una gastrostomía en aquellos pacientes con posibilidad de recuperar la deglución normal o en quienes por la gravedad inicial de su *stroke* tendrán un mal pronóstico.

Finalmente, creemos que nuestros hallazgos son interesantes, aunque el pequeño número de pacientes estudiados no permite emitir conclusiones definitivas. Los resultados responden más a la observación, y como tales sólo deben considerarse como datos preliminares. Será necesario diseñar estudios prospectivos de plazo más largo, con mayor número de pacientes y aleatorizados, que permitan obtener conclusiones óptimas, basadas en la evidencia médica.

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

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía completa, trabajos del autor y full text.

Deseo recibir Salud(i)Ciencia

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

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tarjeta de Crédito	Tarjeta de Crédito N°	Código de seguridad
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Nombre	Edad	Matrícula N°
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dirección profesional	Localidad	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Domicilio particular	Localidad	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Provincia/estado	CP	País
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Firma del Titular

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.

Precisión del examen de secciones congeladas en pacientes con tumores testiculares de origen desconocido

Philipps-University, Marburgo, Alemania



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat041/05207004.htm



Achim Elert, Columnista Experto de SIIC
Pediatric Urology, Department of Urology, Philipps-University, Marburgo, Alemania

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat041/05207004a.htm

Abstract

Introduction: 80-90% of all testicular masses are malignant germ cell tumors. Benign testicular lesions which are recognized in approximately 10-20% enable a testis preserving surgery on the findings of frozen section examination (FSE). However, there is only sparse information with regard to the reliability of FSE in testicular tumors of uncertain origin. Therefore, we retrospectively reviewed our experience concerning the reliability of FSE in primary testicular tumors by comparing each FSE result to the final diagnosis. **Patients and methods:** From 1974 to 2003 384 patients were operated on a testicular tumor. During operation a representative biopsy of the tumor was taken and sent for FSE. Slides of FSE and the permanent sections were reviewed and compared with regard to the histological diagnosis and presence / absence of malignancy. **Results:** Based on FSE 347 tumors (90.4%) were found to be malignant and 37 tumors (9.6%) were benign. Comparing FSE and definitive diagnosis, FSE correctly identified all malignant and benign lesions, with a failure rate of 8.2% and 7.6% to differentiate seminomatous from non-seminomatous tumors and vice versa. **Conclusions:** Intraoperative FSE correctly identified all malignant and benign testicular masses including radical orchiectomy or organ preserving surgery. Surgical management of testicular tumors based on FSE results is clinically practicable.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat041/05207004i.htm

Introducción

El 80% a 90% de todas las masas testiculares son tumores malignos de células germinales. Las lesiones testiculares benignas se reconocen en aproximadamente 10% a 20% de los casos. En general, estos casos pueden ser tratados con cirugía testicular conservadora basados en los resultados del examen de secciones congeladas (ESC) intraoperatorio.¹

Sin embargo, en la práctica este procedimiento no se aplica con frecuencia. Por una parte, las investigaciones pasadas establecen que la frecuencia de tumores testiculares benignos es tan baja como 1%.²

Por otra parte, se prefiere la orquiectomía en los tumores testiculares de origen desconocido a pesar de que se sabe de la mayor incidencia de tumores benignos, porque se desconoce la confiabilidad del ESC intraoperatorio en las lesiones testiculares.

A pesar de la mejora en los procedimientos diagnósticos preoperatorios como la ecografía escrotal³ y la resonancia magnética (RM),⁴ sólo es posible diferenciar con precisión entre tumores malignos y benignos sobre la base del análisis histopatológico.

La información concerniente a la confiabilidad del ESC en los tumores urológicos es escasa.⁵ Debido a esto, el papel del ESC nunca fue aclarado, a pesar de que está establecido en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de muchos otros cánceres.

Sin embargo, no hay grandes series que confirmen la información preliminar. Por lo tanto, realizamos un estudio retrospectivo para evaluar la confiabilidad del ESC en tumores testiculares y su

Resumen

Introducción: El 80% a 90% de todas las masas testiculares corresponden a tumores malignos de células germinales. Las lesiones testiculares benignas que se reconocen en aproximadamente 10% a 20% de los casos permiten realizar cirugía testicular conservadora, sobre la base de los resultados del examen de secciones congeladas (ESC). Sin embargo, hay escasa información respecto de la confiabilidad del ESC en los tumores testiculares de origen desconocido. Por lo tanto, revisamos en forma retrospectiva nuestra experiencia respecto de la confiabilidad del ESC en los tumores testiculares primarios y comparamos cada resultado del ESC con el diagnóstico final. **Pacientes y métodos:** Entre 1974 y 2003 fueron operados 384 pacientes con tumores testiculares. Durante cada operación se tomó una biopsia representativa del tumor y se la envió a ESC. Se revisaron y compararon los portaobjetos del ESC y las secciones definitivas, con respecto al diagnóstico histológico y la presencia o ausencia de cáncer. **Resultados:** Basados en el ESC, 347 (90.4%) de los tumores se consideraron malignos y 37 (9.6%) benignos. Al comparar el ESC y el diagnóstico definitivo, con el ESC se identificaron en forma correcta todas las lesiones malignas y benignas, con una tasa de fracaso de 8.2% y 7.6% para diferenciar tumores seminomatosos de no seminomatosos y viceversa. **Conclusiones:** El ESC intraoperatorio identificó correctamente todas las masas testiculares malignas y benignas, incluso en orquiectomía radical o en cirugía conservadora. El tratamiento quirúrgico de los tumores testiculares basado en los resultados del ESC es clínicamente realizable.

posible impacto en el tratamiento quirúrgico, incluyendo pacientes con posterior orquiectomía radical o enucleación, durante un período de 26 años.

Pacientes y métodos

Entre 1974 y 2003 fueron operados 384 pacientes debido a tumores testiculares de origen desconocido, de edad promedio 31.5 años (intervalo 12-63 años). Todos los pacientes fueron sometidos a examen físico completo, ecografía escrotal y prueba de marcadores tumorales séricos fetoproteína alfa (AFP), gonadotropina coriónica humana beta (hGC) y lactato deshidrogenasa (LDH). En ciertos casos de pacientes con tumores en testículo único se realizó RM preoperatoria.

Técnica quirúrgica

Luego de una incisión inguinal se liberó el cordón espermático. Se ocluyó la vasculatura espermática a través de la aplicación de una pinza cubierta con caucho, y se liberó el testículo del escroto. En casos de pacientes con tumor en testículo único se planificó un enfoque conservador. El campo operatorio se cubrió con apósitos, se abrió la túnica albugínea justo por encima del tumor palpable y se tomó una biopsia representativa del tumor, la que se envió a ESC. En caso de malignidad se realizó orquiectomía radical, mientras que en las lesiones benignas o en caso de tumor de células germinales en testículo único se enucleó el tumor.

En este estudio se revisaron y compararon en forma retrospectiva los portaobjetos del ESC y las secciones definitivas, respecto del diagnóstico histológico y la presencia o ausencia de cáncer. Se controló el curso clínico a través de las historias clínicas. El promedio de seguimiento fue de 79.3 meses (intervalo 4-276 meses).

En el contexto del estudio se investigaron tres aspectos.

1. ¿Es posible realizar un manejo terapéutico seguro sobre la base del ESC en tumores testiculares?

Recepción: 27/2/2004 - 13/4/2005

Enviar correspondencia a: Dr. Med. Achim Elert, Department of Urology and Pediatric Urology, Philipps-University Marburg, Baldingerstrasse 35033 Marburgo, Alemania.

Participaron en la investigación: Peter Olbert, Axel Hegele, Rainer Hofmann, Axel Heidenreich, Department of Urology; Peter Barth, Department of Pathology, Philipps-University, Marburgo, Alemania.

- ¿El ESC permite diferenciar los tipos de tumores testiculares malignos?
- ¿Las biopsias tumorales o las enucleaciones se asocian con mayor riesgo de recurrencias locales?

Resultados

Fueron operados 284 pacientes por tumores testiculares de origen incierto. Sobre la base del ESC se diagnosticaron tumores malignos en 347 (90.4%) de los pacientes. Treinta y siete (9.6%) pacientes tenían lesiones testiculares benignas (tabla 1).

El diámetro de las masas benignas fue de 0.5 a 4.5 cm (promedio 1.3 cm). Al comparar ESC con la patología final, el ESC identificó correctamente todas las lesiones malignas y benignas (tabla 2).

Se registró una tasa de fracaso de 8.2% y 7.6% para diferenciar tumores seminomatosos de no seminomatosos y viceversa (tabla 3).

No se registraron recidivas locales luego de la biopsia o de la enucleación. La tasa de complicaciones fue baja y sólo se presentaron complicaciones menores (tabla 4). No se correlacionaron con el tamaño del tumor enucleado.

Tabla 1. Tumores testiculares y origen.

	N	%		N	%
Tumores malignos de células germinales	347	90.4	Seminomas	122	35.2
			No seminomas	225	64.8
Tumores testiculares benignos	37	9.6	Quistes epidermoides	17	46.0
			Tumores de células de Leydig	13	37.8
			Cistoadenomas	2	5.4
			Quistes simples	2	5.4
			Hemangionas	2	5.4

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad del examen de secciones congeladas (ESC).

ESC	Diagnóstico definitivo	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Malignos	Malignos	100%	100%
	Benignos		
Benignos	0/347	37/37	

Tabla 3. Tasa de fracasos del examen de secciones congeladas en la diferenciación de seminomas, no seminomas y lesiones benignas.

ESC	Diagnóstico definitivo			Tasa de fracasos (%)
	Seminomas	No seminomas	Benignos	
Seminomas	112/122	10/122	0/122	8.2
No seminomas	17/225	208/225	0/225	7.6
Benignos	0/37	0/37	37/37	0

Tabla 4. Tasa de recidivas y complicaciones de enucleaciones tumorales.

Recidivas locales en casos benignos	0 / 37
Casos malignos	0 / 347
Atrofia testicular	3 / 37
Hematoma testicular	3 / 37
Orquitis / epididimitis	1 / 37

Discusión

Hasta el día de hoy el diagnóstico de lesiones testiculares se relaciona en forma imperativa con la remoción del testículo donde se localiza el tumor en la mayoría de los casos.⁶

Este enfoque quirúrgico radical se basa primariamente en un comentario de una editorial de principio de los '80 que sugería la remoción de todos los testículos con masas sospechosas.⁷ En ese momento se concluyó que la biopsia intraoperatoria para ESC de una masa testicular no era significativa, a partir de la prevalencia de sólo 1% de lesiones testiculares benignas.^{2,8,9}

Más aun, se consideraba que las biopsias intraoperatorias se asociaban con diseminación local de células tumorales con la consecuente aparición de recurrencias locales.¹⁰

Sin embargo, hoy se presentan dos nuevas circunstancias importantes en la cirugía de tumores testiculares que justifican la modificación del antiguo dogma. Por un lado, el análisis retrospectivo de grandes cohortes de pacientes que fueron sometidos a orquiectomía radical demuestra una prevalencia de tumores testiculares benignos de 8% a 56%.^{6,11-14} El análisis retrospectivo que realizamos en estos pacientes demostró masas testiculares benignas en alrededor del 10% de los casos. Por otro lado, la cirugía conservadora de casos selectos con tumores testiculares malignos de células germinales o tumores intersticiales benignos del testículo demostró que este enfoque quirúrgico es factible y que mejora la calidad de vida del paciente sin

comprometer la eficacia terapéutica.

El control a largo plazo de pacientes que fueron sometidos a enucleación tumoral por tumores testiculares benignos no demostró recurrencias locales si la cirugía se realizaba en forma adecuada.^{1,11,14-16} Sin embargo, el tratamiento conservador de un tumor testicular benigno en presencia de un testículo contralateral normal sólo se justifica cuando es posible distinguir con precisión la lesión benigna o si es posible excluir la presencia de cáncer sin duda alguna.

El ESC puede ofrecer tal opción diagnóstica y tiene un lugar establecido en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de muchos cánceres;¹⁷ pero no se ha examinado en detalle su papel en el diagnóstico de tumores testiculares. El único estudio realizado por Tokuc y col.⁵ demostró la precisión diagnóstica del ESC, que identificó todas las masas testiculares benignas y malignas entre 26 casos de tumores testiculares de origen incierto.

Aún quedan ciertas dudas respecto de la precisión del ESC: pueden existir errores de muestreo, si la muestra no se toma de un área representativa; la falta de calidad de la muestra de tejido puede impedir que se haga una evaluación histopatológica apropiada.^{6,11,12,18} Sin embargo, ninguno de estos argumentos se basa en estudios retrospectivos o prospectivos válidos.

En nuestro estudio no existió ningún instrumento diagnóstico preoperatorio que evaluara el carácter no maligno de las masas testiculares. Incluso la ecografía testicular en casos de quistes epidermoides o simples mostró cierta correspondencia.¹

Nuestra investigación retrospectiva de 384 pacientes con tumores testiculares sugiere que el ESC intraoperatorio puede diferenciar en forma precisa entre tumores testiculares benignos y malignos con una sensibilidad del 100%, lo que concuerda con el estudio de Tokuc y col.⁵ Esta información resalta la posibilidad de realizar un tratamiento conservador en ciertos pacientes con tumores testiculares.

Existe una remarcable tasa de fracasos, de 8.2% y 7.6% para diferenciar tumores seminomatosos de no seminomatosos y viceversa. Pero en ninguno de los casos esto tuvo consecuencias en otros procedimientos quirúrgicos diferentes de la orquiectomía, por lo que es irrelevante para el manejo intraoperatorio.

Además del correcto diagnóstico histopatológico, otro prerrequisito importante del ESC parece ser el mantener la duración de la evaluación de la muestra tisular dentro de los 30 a 60 minutos, con el fin de mantener la espermatogénesis y la función endocrina del testículo en isquemia caliente.

En nuestra opinión, el requerimiento de un procedimiento de conservación del órgano es posible de realizar a través de ESC dentro de un periodo de 30 a 60 minutos. La espermatogénesis se altera luego de 30 minutos de isquemia caliente y se detiene por completo luego de 2 horas,¹⁹ por lo que toda la cirugía debe ser realizada en isquemia fría para proteger al epitelio de células germinales.

Sólo se presentaron complicaciones menores luego de la enucleación de tumores benignos, sin consecuencias graves. Por lo tanto es posible intentar el enfoque conservador en cada caso de tumor testicular benigno.

Conclusión

El ESC facilita el enfoque conservador en los tumores testiculares benignos. Luego de la oclusión temprana de los vasos espermáticos y del aislamiento apropiado, el ESC es un procedimiento seguro que no compromete el resultado terapéutico de la cirugía.

Nuestro estudio demuestra que el ESC intraoperatorio es sumamente sensible y específico para el diagnóstico diferencial de tumores testiculares benignos y malignos. Se justifica basar el manejo quirúrgico de masas testiculares en el diagnóstico de ESC, por lo que todos los pacientes con tumores testiculares de origen incierto deberían someterse a ESC.

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

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía completa, trabajos del autor y full text.

Neumonía aguda extrahospitalaria: ¿Demasiadas normas para el mismo problema?

Hospital San Martín, Paraná, Argentina



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat044/05725007.htm



Carlos Bantar, Columnista Experto de SIIC
Jefe del Servicio de Control de Infecciones, Hospital San Martín,
Paraná, Argentina

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat044/05725007a.htm

Resumen

A mediados de 2001 se constituyó un grupo de trabajo en el Cono Sur americano (ConsenSur) integrado por profesionales con experiencia en neumonía adquirida en la comunidad (NAC), con el objetivo de diseñar una guía práctica para el manejo inicial de esta patología, concebida sobre datos locales. El documento resultante se publicó a fines de 2002. Desde entonces se generó la siguiente información en nuestra región y en el mundo: en Argentina, la tasa de neumococo con alta resistencia a penicilina es 1% y la resistencia a macrólidos y levofloxacina, 14% y 1%, respectivamente. A mediados de 2002, comenzó en Uruguay un brote epidémico causado por una cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina de origen comunitario (SAMR-AC). A la fecha, ya son 42 los pacientes que sufrieron infección por este clon. Emergieron nuevos antibióticos, nuevas formulaciones o nuevas dosis de drogas existentes y hubo un auge de modelos farmacodinámicos. La mayor parte de la nueva información ratifica el contenido del ConsenSur, excepto i) la aparición de casos de NAC grave producidos por SAMR-AC, ii) la sugerencia de utilizar dosis más altas de levofloxacina y iii) la consideración de acortar la terapia en pacientes con NAC leve o moderada no complicada con buena evolución.

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es, probablemente, una de las infecciones que afecta a pacientes ambulatorios para la cual se ha escrito la mayor diversidad de guías en todo el mundo.¹⁻⁸ Si bien la mayoría de ellas coinciden en que la terapia antimicrobiana debería seleccionarse sobre parámetros como la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y la epidemiología, se puede apreciar una dispersión considerable en la elección de las opciones de primera línea entre los diferentes países, aun en los casos considerados de bajo riesgo. Aunque las diferentes guías pueden ser útiles para lograr el manejo apropiado de la NAC, cada una de ellas tiene sus propias ventajas y limitaciones. Aun así, algunos países o regiones adoptan otras guías o diseñan las propias sin tener en cuenta los datos locales, probablemente debido a la escasa disponibilidad de éstos.^{2,9} Sin embargo, tanto la epidemiología de la NAC como las características de los sistemas de salud pueden presentar diferencias entre distintas regiones. A mediados de 2001 se constituyó un grupo de trabajo integrado por infectólogos y microbiólogos del Cono Sur americano con evidente interés y experiencia personal en NAC. Dicho grupo (ConsenSur) tuvo como objetivo diseñar una guía práctica para el manejo inicial de esta patología, concebida sobre datos locales. El documento resultante se publicó a fines de 2002.¹ Desde entonces, emergieron nuevas opciones terapéuticas y se produjo nueva información en nuestra región y en el mundo. En el presente artículo se establecen algunas consideraciones acerca de cómo estas "novedades" impactan sobre el documento original del ConsenSur.

Evolución de la resistencia bacteriana y su impacto clínico

Desde hace más de 10 años la mayoría de los estudios de vigilancia muestran cifras variables de neumococo resistente a la penicilina; este punto en particular fue ampliamente revisado en el ConsenSur.¹ Vale la pena analizar los resultados recientes de dos sistemas de vigilancia en gran escala. El programa Protekt US revela un incremento de cepas de neumococos con resistencia de

alto nivel a la penicilina (CIM ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$) desde menos de 2% en 1991 hasta 16% en 2001. Más alarmante aun resultó la resistencia a macrólidos. En los 10 estados de EE.UU. que mostraron las tasas más elevadas, la cifra de *Streptococcus pneumoniae* resistente a macrólidos osciló entre 40% y 56%, mientras que la resistencia de neumococo a las "nuevas quinolonas" varió entre 1% y 5%. La frecuencia de cepas de *Haemophilus influenzae* productoras de betalactamasa fue 28%.¹⁰ El programa Alexander Project 1998-2000 mostró cifras de neumococo resistente a penicilina y resistente a macrólidos de 18% y 25%, respectivamente. En 19 de los 26 estados participantes, las cifras de resistencia a macrólidos superaron a las de resistencia a penicilina. La resistencia a las "nuevas quinolonas" no superó el 2%. Es de notar que cuando se usaron puntos de corte denominados farmacodinámicos y los de la NCCLS para amoxicilina, la sensibilidad de *S. pneumoniae* a este antibiótico fue superior al 95%.¹¹ Un estudio reciente de la Asociación Argentina de Microbiología (programa SIR), que incluyó 23 centros, recolectó 425 cepas de neumococos de pacientes adultos entre diciembre de 2002 y agosto de 2003. La tasa de neumococo con CIM de penicilina ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ fue 1% y cuando se consideraron sólo los 136 aislamientos de sangre, es decir los pacientes con certeza de neumonía, la tasa fue 0%. La resistencia a macrólidos y a levofloxacina fue 14% y 1%, respectivamente.¹² Lamentablemente, los sistemas de vigilancia con datos generados desde el laboratorio, como los precedentes, continúan adoleciendo del mismo sesgo, se incluyen cepas recuperadas de esputo de pacientes con bronquitis crónica,¹⁰⁻¹² no diferencian pacientes adultos de pediátricos¹⁰ y, para definir la resistencia de neumococo, no toman los puntos de corte de la amoxicilina, que es más activa *in vitro* que la penicilina.^{11,12} En un ensayo clínico controlado realizado recientemente en España e Italia se evaluó comparativamente la eficacia de amoxicilina/clavulanato en dos formulaciones diferentes (2 000/125 mg y 875/125 mg), con el objeto de mostrar el beneficio de dosis mayores de amoxicilina en pacientes con NAC producida por neumococos con alta resistencia a penicilina. Sin embargo, sólo se recuperaron 4 cepas con CIM elevada de amoxicilina (8 $\mu\text{g/ml}$) entre 230 pacientes (1.7% del total). Los 4 pacientes se curaron, incluyendo 2 con bacteriemia y 1 con la dosis más baja de amoxicilina (875 mg).¹³ Este estudio es una prueba más de la baja frecuencia de cepas de neumococos con resistencia "clínica" a la amoxicilina en pacientes con NAC. Por tal motivo, consideramos que los esquemas que incluyen amoxicilina siguen vigentes en 2004.

Uno de los hechos más preocupante de los últimos 5 años es, sin duda, la emergencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (SAMR-AC).¹⁴ Recientemente, Bagnulo y col.¹⁵ informaron un brote epidémico causado por

Recepción: 9/12/2004 - Aprobación: 30/6/2005

Participaron en la investigación: Daniel Curcio, Médico Infectólogo, Sanatorio San José, Buenos Aires, Argentina; Homero Bagnulo, Médico Infectólogo, Director del Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay; Luis Bavestrello, Médico Infectólogo, Jefe Servicio de Infectología, Hospital Gustavo Frické, Viña del Mar, Chile; Abel Jasovich, Médico Infectólogo, Jefe Servicio de Infectología, Hospital Bocalandro, Buenos Aires, Argentina.

Enviar correspondencia a: Carlos Bantar. Colón 128 (3100) Paraná, Entre Ríos, Argentina.

una cepa virulenta (leucocidina de Pantón Valentine) de SAMR-AC en Uruguay, detectada desde julio de 2002. De 16 pacientes jóvenes (edad promedio, 37 años) que ingresaron de la comunidad al área crítica del Hospital Maciel de Montevideo infectados con SAMR-AC, 11 tenían neumonía y 7 de éstos, bacteriemia. Sólo 1 paciente era inmunocomprometido. La mortalidad atribuible a la infección fue 44%. Todas las cepas eran sensibles a ciprofloxacina, cotrimoxazol, rifampicina y telitromicina. El 97% mostró sensibilidad a clindamicina, aunque el 41% de éstas presentó resistencia inducible frente a eritromicina.¹⁵ A la fecha, ya son 42 los pacientes que sufrieron infección por este clon. Tal como señalan los autores, esta situación desafía el esquema empírico inicial para el tratamiento de la NAC grave en Uruguay y constituye un alerta para la región.

Nuevos antimicrobianos

Recientemente han emergido nuevas opciones terapéuticas para la NAC, como telitromicina (activa ante neumococo resistente a macrólidos, pero sólo disponible por vía oral); gemifloxacina (la más activa de las nuevas quinolonas, pero la de menor experiencia en eficacia clínica y seguridad, no disponible en el Cono Sur americano); ertapenem (inactivo frente a bacterias "atípicas" y costoso) y linezolid (inactiva frente a bacterias "atípicas" y bacilos gramnegativos y costosa). Todos estos antibióticos mostraron eficacia en ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Las ventajas y limitaciones de estas drogas están bien analizadas en la actualización de las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA).¹⁶ En un estudio multicéntrico realizado en el Cono Sur americano, la telitromicina mostró buena actividad *in vitro* ante "patógenos respiratorios" con fenotipos de resistencia a otros antibióticos, incluyendo macrólidos y betalactámicos.¹⁷ Sin embargo, consideramos que, al presente, ninguna de estas opciones brinda ventajas apreciables por sobre la amplia variedad de drogas, con eficacia terapéutica y seguridad comprobadas, que se vienen utilizando para el tratamiento de la NAC.

Pruebas farmacodinámicas y fracaso terapéutico

El diseño de los esquemas terapéuticos para el tratamiento de la NAC es, sin duda, uno de los ejemplos más claros del creciente auge de las pruebas farmacodinámicas. Esto ha sido profusamente estudiado frente a "patógenos respiratorios" para amoxicilina/clavulanato¹⁸⁻²⁰ y amoxicilina/sulbactam,^{21,22} con su respectivo correlato clínico.^{23,24} Es probable que las ventajas farmacodinámicas de estas drogas expliquen la ausencia de fracasos terapéuticos en la NAC por emergencia de neumococo con resistencia adquirida durante el tratamiento en pacientes bajo terapia con amoxicilina (sola o asociada con inhibidores de betalactamasas), aun cuando las penicilinas llevan más de 60 años de uso clínico.²⁵ No menos trascendente es el análisis de la farmacodinámica de las quinolonas respiratorias frente a neumococo, puesto que ésta determina diferencias importantes entre ellas, señalando el siguiente orden de eficacia inferida: gemifloxacina > moxifloxacina > gatifloxacina > levofloxacina.²⁶ Pese a que todas estas drogas mostraron similar eficacia clínica en estudios comparativos, cada vez con mayor frecuencia se informan fracasos terapéuticos por emergencia de neumococos con resistencia adquirida durante el tratamiento en pacientes con NAC tratados con levofloxacina.²⁷⁻²⁹ Sin duda, los valores erráticos y ajustados de área bajo la curva por encima de la CIM (AUC/CIM) de levofloxacina frente a *S. pneumoniae* constituyen una explicación razonable para este fenómeno.³⁰ En apoyo a esta hipótesis, recientemente, uno de nosotros (CB) demostró que el suero de voluntarios recolectado 4 y 6 horas después de haber ingerido un comprimido de 500 mg de levofloxacina no sólo fue incapaz de evitar el desarrollo *in vitro* de una cepa de *S. pneumoniae* sensible a levofloxacina, sino que además seleccionó mutantes resistentes a dicha droga.³¹ Este hecho, probablemente, ha motivado nuevos ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia de 750 mg de levofloxacina.^{32,33} Del mismo modo que para la levofloxacina, se describieron numerosos fracasos terapéuticos con macrólidos en casos de NAC producida por neumococo, especialmente con azitromicina.³⁴⁻³⁷ Esto motivó la revisión de la farmacodinámica de los macrólidos, y las pruebas sugieren que la deficiencia de los niveles séricos de azitromicina, en comparación con claritromicina, podría ser responsable de los fracasos terapéuticos en neumonías complicadas o bacteriémicas, sobre todo con cepas

de neumococos con el mecanismo de resistencia *ermB*.³⁸ Bantar y col.³¹ demostraron en un estudio farmacodinámico *ex vivo* que la azitromicina sólo resultó bactericida ante una cepa de neumococo sensible a macrólidos luego de 4 horas posdosis y que la velocidad de dicha acción bactericida fue inferior a la ejercida por amoxicilina/sulbactam, aun cuando la cepa presentaba sensibilidad disminuida a la penicilina (CIM, 0.5 µg/ml). Esto podría explicar los casos de "bacteriemia de brecha" observados durante el tratamiento con azitromicina en pacientes con NAC bacteriémica.³⁴ Un hecho curioso es la recomendación de doxiciclina para el tratamiento oral de pacientes con NAC en muchas guías terapéuticas.^{2,4,9,16} Es probable que esta recomendación tenga su origen en la sensibilidad *in vitro* de *S. pneumoniae* ante esta droga económica y a la eficacia demostrada en pacientes con NAC cuando dicho antibiótico se administró por vía endovenosa.³⁹⁻⁴¹ Sin embargo, no se conocen estudios clínicos controlados que apoyen el uso oral de esta droga para el tratamiento de pacientes con NAC⁴² y un estudio farmacodinámico reciente demostró que el suero de voluntarios que ingirieron un comprimido de 100 mg de doxiciclina fue incapaz de evitar el recrecimiento de una cepa de neumococo sensible a tetraciclina en estudios de "curvas de letalidad".³¹ En suma, en función de las nuevas pruebas farmacodinámicas y de los fracasos terapéuticos descritos, continuamos desaconsejando el uso de azitromicina o doxiciclina por vía oral para el tratamiento de pacientes con NAC con sospecha de bacteriemia asociada, y consideramos que si se va a administrar levofloxacina, se debe utilizar una dosis diaria de 750 mg en lugar de 500 mg (véase más adelante).

Nuevas modalidades terapéuticas

Recientemente se han sugerido nuevas formulaciones o nuevas dosis de drogas habituales para el tratamiento de la NAC.^{13,32} En efecto, se ensayó una nueva formulación de amoxicilina/clavulanato (2 000 mg/125 mg) administrada cada 12 horas comparativamente con la formulación habitual (875 mg/125 mg) administrada 3 veces por día, sobre la hipótesis de contar con una opción terapéutica dirigida a los casos de NAC producidos por neumococos con alta resistencia a la penicilina. Sin embargo, tal como se expresó en el ítem de evolución de la resistencia, la escasa frecuencia de tales cepas malogró el objetivo de dicho estudio y la necesidad de esta formulación no puede establecerse actualmente, puesto que mostró la misma eficacia que la formulación estándar,¹³ la que incluso había demostrado previamente ser eficaz en un esquema de 2 tomas diarias.²³ Otra innovación es la sugerencia del aumento de la dosis diaria de levofloxacina de 500 mg a 750 mg. Un ensayo comparativo demostró su eficacia en tratamiento acordado (5 días en lugar de 10 días) de pacientes con NAC³² y un estudio posterior encontró que la proporción de pacientes hospitalizados con NAC que resolvieron los signos de infección (fiebre) dentro de los primeros 3 días fue mayor en la rama de 750 mg que en la de 500 mg (67.4% frente a 54.6%, respectivamente). Aunque dicho estudio fracasó en demostrar, por falta de evaluación, una disminución en el tiempo de internación.³³ Una diferencia apreciable que muestra el ConsenSur en relación con otras guías es la propuesta del uso de aminopenicilina/sulbactam, en lugar de ceftriaxona, como primera opción para el tratamiento de pacientes hospitalizados con NAC, con la esperanza de disminuir la selección de resistencia bacteriana en el ámbito hospitalario.¹ Recientemente se publicaron los resultados de la implementación de esta modalidad por parte de uno de nosotros (CB) en un hospital de Argentina. En dicha experiencia se incrementó paulatinamente a lo largo de 18 meses el uso de amoxicilina/sulbactam o amplicilina/sulbactam, administradas por vía endovenosa, en relación con el uso de ceftriaxona para el tratamiento de pacientes hospitalizados con NAC. El estudio demostró, por análisis de regresión simple, la asociación directa entre esta modificación y la disminución sostenida de la tasa de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SAMR) y la de *Enterobacter cloacae* resistente a cefalosporinas de espectro extendido. Adicionalmente, se demostró una disminución del uso de vancomicina, asociada a la caída de la tasa de SAMR.⁴³ Por ese motivo, seguimos manteniendo la sugerencia expresada previamente en el documento del ConsenSur.¹

Un foco de discusión actual es la duración del tratamiento en pacientes con NAC. En la actualización de las guías de la IDSA se sugiere que los pacientes con NAC con respuesta favorable al trata-

miento pueden suspender la terapia antimicrobiana luego de constatar un período mínimo de 72 horas sin fiebre.¹⁶ Sin embargo, no existen suficientes estudios controlados que hayan abordado específicamente este punto. Esto fue expresado claramente por Mandell y File,⁴⁴ quienes analizaron las debilidades de los escasos estudios de terapia acortada para el tratamiento de la NAC^{32,45,46} y abogaron enfáticamente por estudios prospectivos bien diseñados. Uno de estos autores mencionó los mismos trabajos en un editorial reciente propiciando el tratamiento acortado de la NAC, aunque ratificó su posición acerca de la carencia de estudios controlados en este campo.⁴⁷ Al igual que estos autores, consideramos que muchos casos de NAC leve a moderada no complicados podrían tratarse entre 5 y 7 días, en lugar de 10 a 14 días, pero también reconocemos la falta de estudios diseñados específicamente para corroborar esta impresión. Estos mismos investigadores también sugirieron la terapia combinada –principalmente un antibiótico betalactámico con un macrólido– para el tratamiento de la NAC bacteriémica⁴⁸ en un editorial alusivo a un estudio retrospectivo que mostró menor riesgo de mortalidad en aquellos enfermos con NAC bacteriémica por neumococos que fueron tratados con la combinación mencionada.⁴⁹ Por el contrario, Oosterheert y col.⁵⁰ cuestionan enfáticamente esta sugerencia, aludiendo a la falta de datos válidos para su sustento, conclusión a la que arribaron luego de realizar una revisión sistemática de todos los estudios que sustentaban esta recomendación. Posteriormente a dicha revisión se publicó el primer estudio prospectivo, que no mostró diferencias significativas en general entre terapia combinada y monoterapia en el tratamiento de la NAC bacteriémica por neumococo. Sin embargo, cuando los autores analizaron el subgrupo de los pacientes con NAC grave, hallaron diferencias significativas en la mortalidad a los 14 días entre los enfermos que se trataron con terapia combinada y con monoterapia (23.4% frente a 55.3%), aunque no observaron que dicha diferencia fue-

ra atribuible a ninguna droga en particular.⁵¹ Sobre estas bases y en coincidencia con el documento previo del ConsenSur,¹ consideramos que sólo los pacientes con NAC grave deben ser tratados con terapia combinada en el inicio. En los pacientes en los que se documenta bacteriemia por neumococo, hecho que ocurre a las 48 a 72 horas de tratamiento, se puede adecuar la terapia con un solo antibiótico, puesto que el beneficio se obtendría en la fase temprana de la terapia.⁵²

Conclusión

La mayor parte de la información surgida desde la publicación del documento del ConsenSur¹ ratifican su contenido, con la excepción de la alarma regional por la aparición de casos de NAC grave producidos por SAMR-AC en Uruguay; así como la sugerencia de utilizar dosis de 750 mg de levofloxacina en lugar de 500 mg y la consideración de acortar la terapia en pacientes con NAC leve o moderada no complicada con buena evolución.

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

Los autores manifiestan: "conflicto de interés: CB está ejecutando ensayos clínicos para Wyeth y dicta conferencias financiadas por Bristol-Myers Squibb; DC dicta conferencias financiadas por Bristol-Myers Squibb; HB ha ejecutado ensayos clínicos para Pfizer, Aventis, Bayer, Roche y Bagó; AJ está ejecutando ensayos clínicos para Janssen-Cilag, Roche, Pfizer, Telavance y Wyeth; LB no expresa conflicto de interés".



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía completa, trabajos del autor y full text.

Resultados de un programa de la OMS para controlar la tuberculosis

World Health Organization Tuberculosis Control Programme



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat043/05425007a.htm



Wieslaw Jakubowiak, Columnista Experto de SIIC
World Health Organization Tuberculosis Control Programme
Coordinator, Office of Special Representative of WHO Director-General in Russia

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05425007a.htm

Abstract

Background: WHO, the Ministry of Health of the Russian Federation and the Ingush Government implemented a TB Control programme in the Republic of Ingushetia. It is the zone of enduring conflicts in the North Caucasus, the Russian Federation. There is very high level of migration with 466 000 local population and 200 000 internally displaced persons (IDPs). TB notification rate was 184.3 and mortality rate was 20.3 per 100 000 population. Methods and results: Key components of the programme were DOTS implementation; 1 026 patients were enrolled in the programme, males - 59.8%, females - 40.2%, local residents - 75.4%, IDPs - 24.6%. Pulmonary TB new cases - 59.7%, relapses - 33.5% and extrapulmonary TB cases - 6.8%. Below are the results of cohort analysis for 595 patients: 67.6% of new cases and 53.7% of relapses were cured, 3.4% died, 18.1% of patients were transferred out as the result of official policy of authorities aimed at moving IDPs to their places of residence, default rate amounted to 6.7%. Treatment success was 69.8% for newly detected smear positive residents and 54.8% for newly detected smear positive IDPs who left Ingushetia in 32.3%. Conclusion: Thanks to the introduction of DOTS Programme all TB patients within a short period were put on treatment regimens. Treatment results of resident TB patients were similar to the results of TB patients treatment achieved in other regions of the Russian Federation after 2 years of DOTS projects implementation.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat043/05425007a.htm

Resumen

Antecedentes: La Organización mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud de la Federación Rusa y el gobierno de Ingushetia implementaron un programa de control de la tuberculosis (TBC) en la República de Ingushetia. Esta es una zona de conflictos bélicos permanentes, en el norte del Cáucaso, en la Federación Rusa. Hay un alto nivel de migración, con 466 000 habitantes correspondientes a la población local y 200 000 personas desplazadas internamente (PDI). La tasa de notificación de TBC fue de 184.3 y la de mortalidad de 20.3 por 100 000 personas. **Métodos:** El componente principal del programa fue la implementación de los tratamientos observados directamente (TOD). **Resultados:** Se incorporaron al programa 1 026 pacientes: 59.8%, hombres; 40.2%, mujeres; 75.4%, residentes locales; 24.6%, PDI. Nuevos casos de TBC pulmonar; 59.7%; recaídas, 33.5%, casos extrapulmonares de TBC, 6.8%. Los resultados del análisis de la cohorte de 595 pacientes fueron: 67.6% casos nuevos de TBC y 53.7% de personas con recaídas se curaron; 3.4% fallecieron; 18.1% de los pacientes fue trasladado como consecuencia de la política oficial de las autoridades dirigida a llevar a las PDI a sus lugares de residencia, la tasa de incumplimiento del tratamiento fue del 6.7%. La tasa de éxito de la terapia en los casos recientemente detectados con baciloscopia positiva fue de 69.8% para los residentes y de 54.8% para las PDI dado que el 32.3% dejó la República de Ingushetia. **Conclusión:** Gracias a la introducción del programa TOD, todos los pacientes con TBC fueron puestos bajo regímenes terapéuticos en un corto período de tiempo. Luego de dos años de implementación de los planes de TOD, los resultados de la terapia antituberculosa en las personas con TBC residentes en Ingushetia fueron similares a los obtenidos en otras regiones de la Federación Rusa.

Introducción

El programa de control de la tuberculosis (TBC) en la República de Ingushetia se implementó entre noviembre de 2001 y diciembre de 2003 en conjunto con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud de la Federación Rusa, las autoridades locales de la República de Ingushetia y el Centro Colaborador de la OMS del Instituto Central de Investigación de la TBC de la Academia de Ciencias Médicas de Rusia. El *Bureau of Population, Refugees, and Migration* (BPRM) del Departamento de Estado de los EE.UU. aportó los fondos para el programa.

La República de Ingushetia ganó la categoría de administración independiente de la Federación Rusa en 1992; se halla ubicada en el norte del Cáucaso, entre las repúblicas de Osetia del Norte (Alania) y de Chechenia y abarca una superficie de 3 000 km². Después del colapso de la Unión Soviética a comienzos de la década del '90, la República de Ingushetia se encuentra bajo conflictos bélicos locales.

En 2002, la población de Ingushetia era de 466 000 habitantes, mientras que las personas desplazadas internamente (PDI) sumaban 200 000. Las PDI se alojaron tanto en casas particulares como en 7 grandes campos de refugiados. Entre 2000-2003, prácticamente sólo los servicios de atención de salud en Ingushetia brindaron tratamiento antituberculoso a los chechenos. En 2001, la incidencia de TBC fue de 184.3, mientras que la tasa de mortalidad fue de 20.3 por 100 000 personas.

El diagnóstico y el control de la TBC en zonas de conflictos y campos de refugiados presentan desafíos únicos por su inestabilidad inherente, alto flujo migratorio, malas condiciones socio-económicas y recursos limitados, lo que resulta en elevados índices de fracaso terapéutico, superiores al 50%.²⁻⁵

Desafíos

Tratamiento de la TBC en la Federación Rusa

Una vez detectada la TBC se realiza el tratamiento, con controles clínicos y radiológicos. La terapia se efectúa obligatoriamente en internación por el servicio de tisiología. Por ende, los servicios generales de asistencia sanitaria no tienen experiencia en el tratamiento de la TBC.

Control de la TBC en el norte del Cáucaso

Ingushetia fue parte de la República Checheno-Ingush hasta la década del '90. Ingushetia tiene unidades de atención primaria de la salud orientadas con los centros de tratamiento e interconsulta de Chechenia.

El sistema de atención de la salud de Ingushetia no fue capaz de trabajar independientemente. La estigmatización de los pacientes con TBC siempre ha sido una costumbre en la región. La TBC es considerada una enfermedad indecente y una vergüenza para los parientes más cercanos. Los pacientes tienden a desconfiar de los trabajadores de la salud que detectaron la TBC. Lo toman como un insulto y hacen todo lo posible para mantener la enfermedad en secreto y, con frecuencia rechazan el tratamiento. Por ende, se ha vuelto muy común que el paciente con TBC busque ayuda terapéutica en otras regiones de la Federación Rusa y difícilmente concurra a los servicios de atención de salud locales. Como consecuencia se produce un considerable número de interrupciones del tratamiento.

Hay problemas de seguridad para el personal de la OMS.

El programa de control de la TBC se enfocó en la población indígena de Ingushetia y en las PDI registradas; no obstante, todos los pacientes tuvieron acceso al tratamiento, incluso aquellos que aún no contaban con el permiso de residencia temporaria en Ingushetia.

Método

Implementación de tratamientos observados directamente (TOD).¹

Elementos básicos del programa

1. Introducción de la estrategia recomendada por la OMS con la notificación de los pacientes con TBC y un sistema de registro e informes adaptado a las condiciones locales.

2. Detección y tratamiento de la TBC por medio de los servicios generales de asistencia sanitaria.

3. Organización de una red de laboratorios para llevar a cabo el examen microscópico con la tinción de Ziehl-Nielsen.

4. Incorporación de la asistencia social al tratamiento de los casos.

5. Intensificación de los esfuerzos de educación para la salud.

6. Establecimiento de un sistema de control interno y externo para el seguimiento de la suficiencia y efectividad de las actividades de control de la TBC.

Prácticamente todos los trabajadores de la salud recibieron entrenamiento en concordancia con las recomendaciones de la OMS, en 17 cursos.

El grupo de coordinación del programa se estableció en el servicio principal de tisiología. El grupo estuvo formado por el jefe de tisiología, el representante del ministerio de salud local, los supervisores de distrito, los encargados del trabajo de los laboratorios y de la provisión de drogas y los trabajadores sociales. Las principales responsabilidades de los miembros del grupo fueron: el envío mensual de misiones de supervisión para inspeccionar los dispensarios de TBC del distrito, los aspectos médicos de la atención general de salud, los laboratorios, el control de rendimiento interno, la asistencia técnica y el entrenamiento de los trabajadores médicos locales.

Los expertos del Centro Colaborador de la OMS del Instituto Central de Investigación de TBC de la Academia de Ciencias Médicas de Rusia en Moscú proveyeron el control externo de la efectividad de las actividades realizadas.

Todos los hospitales de distrito y de la ciudad comenzaron a realizar microscopia con la tinción de Ziehl-Nielsen. El sistema de control de calidad centralizado permitió el seguimiento del trabajo de los laboratorios. El dispensario de la República de Ingushetia tiene actualmente el laboratorio de referencia.

Al comienzo, todos los pacientes con TBC eran referidos a los hospitales de tisiología para la fase intensiva de tratamiento, debido a la creencia arraigada en los profesionales médicos de que era obligatoria la internación para la administración de los regímenes terapéuticos. Los proveedores de la asistencia sanitaria general se aseguraron de que la terapia en la fase de mantenimiento fuera realizada en los centros médicos localizados en las áreas de residencia. Los TOD se organizaron para las PDI en los puntos de atención médica de los campamentos. Gradualmente, se incrementaron los tratamientos ambulatorios debido a que para las autoridades de salud y el personal médico fue evidente que este tipo de terapia en los puntos de atención médica general podía ser efectivo y que los pacientes valoraban las ventajas de esta modalidad terapéutica.

Se organizaron brigadas móviles sobre la base de la disponibilidad sanitaria del distrito para evitar las suspensiones del tratamiento, para rastrear a las personas renuentes a tomar las drogas y para proveer de drogas antituberculosas los puntos de atención médica. La OMS compró 3 vehículos de acuerdo con el número de distritos en Ingushetia. La brigada compuesta por un chofer y un trabajador de la salud visitó regularmente todos los puntos de atención médica donde hubiese pacientes en tratamiento. Debían realizar interconsultas y supervisar el trabajo de los proveedores de salud involucrados en el tratamiento. La brigada debía recolectar los datos acerca de los pacientes que suspendieron la terapia, rastrearlos y alentarlos a continuar el tratamiento. Un sistema similar de prevención de las interrupciones terapéuticas se estableció en la mayoría de las locaciones sin conexión telefónica. Además, al comienzo de la implementación del programa, los médicos que nunca habían trabajado con enfermos de TBC no querían reconocer la importancia de los TOD, lo cual fue una carga extra. Por ende, la supervisión regular del trabajo en los puntos de atención médica fue uno de los componentes clave de los TOD.

Recepción: 19/8/2004 - Aprobación: 2/5/2005

Enviar correspondencia a: Dr. Wieslaw Jakubowiak. 28, Ostozhenka Street, 119034 Moscow, Federación Rusa.

Participó en la investigación: Vadim Testov MD, Candidate of Medical Sciences, World Health Organization.

Tabla 1. Pacientes con TBC incorporados en el programa (2002-2003).

Casos nuevos, TBC pulmonar		Recaídas, TBC pulmonar		TBC extra-pulmonar	Total
Tinción ZN +	Tinción ZN-	Tinción ZN+	Tinción ZN-		
286 (46.7%)	326 (53.3%)	148 (43.0%)	196 (57.0%)		
612 (59.7%)		344 (33.5%)		70 (6.8%)	1026 (100.0%)

ZN: Ziehl-Nielsen.

Tabla 2. Resultados terapéuticos para los pacientes incorporados en el programa en 2002.

Pacientes	Tratamiento exitoso	Muertes	Fracasos	Suspensiones	Traslados	Total
Casos nuevos	262 (67.6%)	10 (2.6%)	30 (7.7%)	23 (5.9%)	63 (16.2%)	388 (65.2%)
	111	10	24	17	45	207
Recaídas	(53.7%)	(4.8%)	(11.6%)	(8.2%)	(21.7%)	(34.8%)

Se introdujo la asistencia social para los pacientes con TBC. El enfermo recibía un paquete de comida mensualmente (equivalente a 5 dólares estadounidenses) provisto por el lugar donde se le suministraban las drogas antituberculosas en los TOD. La provisión de paquetes de comida pareció ser extremadamente alentadora para las PDI y los residentes. En total, 760 pacientes de bajos ingresos con TBC se beneficiaron con el programa de ayuda social.

En Ingushetia se llevaron a cabo ciertos esfuerzos para la educación para la salud. Además de los métodos más comunes, consideramos crucial que los líderes políticos y del credo locales se involucraran en el trabajo. Los expertos de la OMS y las autoridades de salud de la república realizaron reuniones regulares con estos líderes. Las reuniones recibieron una amplia cobertura por la televisión local y las agencias de noticias. Creemos que este método de promoción es uno de los más efectivos en esta región con fuertes tradiciones musulmanas.

El programa coincidió con diversas corrientes migratorias desde las regiones vecinas y en esas mismas regiones. Mientras que a fines de 2001 y principios de 2002, las PDI arribaron a Ingushetia, a fines del 2002 el objetivo de la política federal y regional fue alentar a las PDI a retornar a sus lugares de residencia. En el 2003, aumentó el egreso de las PDI. En ese año, los servicios médicos iniciaron su trabajo en Chechenia y, de este modo, se brindaron oportunidades terapéuticas a los pacientes. A fin de coordinar los esfuerzos para el control de la TBC en la región la OMS organizó programas de entrenamiento diseñados para los profesionales a cargo de los servicios de tisiología de Chechenia y para los médicos chechenos involucrados en el control de la enfermedad.

Resultados

Los resultados obtenidos deben evaluarse teniendo en cuenta el hecho de que el programa se implementó bajo altos flujos migratorios.

Se enrolaron para el tratamiento 1 026 pacientes, de los cuales 614 (59.8%) fueron hombres, 412 (40.2%) mujeres y 252 (24.6%) PDI. La tabla 1 muestra el perfil de las personas que participaron de los regímenes terapéuticos.

Se puede observar el porcentaje bastante bajo de pacientes con baciloscopia positiva. Hay dos razones para ello: 1) los requerimientos nacionales que priorizaron los métodos por imágenes radiológicas para el diagnóstico de TBC y prescribieron terapia obligatoria en casi todos los casos nuevos con sospecha de TBC, y 2) las graves desviaciones, observadas al principio, con las técnicas de recolección del material para el diagnóstico. Debido a la renuencia de los médicos, no hubo control sobre la recolección de los especímenes para tinción, ya que estaban seguros de que los métodos de detección de diagnóstico por imágenes eran suficientes. Los entrenamientos y las recomendaciones de la OMS permitieron el cambio de actitud. Los nuevos requerimientos para el tratamiento de la TBC basados en las recomendaciones de la OMS y publicadas por el Ministerio de Salud de la Federación Rusa se hicieron efectivos sólo a fines del 2003.

También un considerable número de pacientes recibió retratamiento (33.5%). Esto fue provocado por el gran número de fracasos terapéuticos, la mayoría por suspensión de la terapia. La situación cambió completamente en 2003. Por ejemplo, en el cuarto trimestre de 2003, sólo el 14% de los pacientes se anotaron para recibir retratamiento, la mitad de los cuales llegaron desde Chechenia.

Tabla 3. Resultados terapéuticos para los nuevos casos de TBC pulmonar con esputo positivo registrados en 2002 (1ª, 2ª, 3ª, 4ª cohortes).

Pacientes	Curados	Fallecidos	Fracasos	Suspensiones	Traslados
Residentes locales de Ingushetia	81 (69.8%)	2 (1.7%)	13 (11.2%)	6 (5.2%)	14 (12.1%)
IDP	34 (54.8%)	1 (1.6%)	5 (8.1%)	2 (3.2%)	20 (32.3%)

El análisis de la cohorte para los resultados terapéuticos se realizó para 595 pacientes registrados 12 a 15 meses atrás (tabla 2).

El gran número de emigrantes tuvo impacto sobre los resultados terapéuticos. La mayoría de las PDI se mudaron a sitios de residencia permanente. Sin embargo, el número de emigrantes con residencia local también era considerable. Las personas irían a otras regiones para recibir tratamiento en caso de que existiese tal posibilidad. A algunos grupos de personas de regiones vecinas se les concedió la residencia permanente mientras realizaban los trámites de migración.

Las diferencias en los resultados terapéuticos de los residentes locales y las personas que emigraron temporalmente son evidentes si se toman como ejemplos los nuevos casos detectados de TBC con baciloscopia positiva (tabla 3).

Entre los nuevos casos de TBC con baciloscopia positiva, 116 (65.2%) fueron residentes, mientras que 62 (34.8%) fueron PDI.

Se obtuvo la curación en 69.8% de los residentes, mientras que sólo el 54.8% de las PDI se curaron, dado que el 32.3% dejó Ingushetia. Debe destacarse que se informó a las autoridades de salud de Chechenia sobre los pacientes enrolados en el programa y sus historias clínicas fueron enviadas a los servicios de tisiología de Chechenia. La expansión del programa en la República de Chechenia asegurará mayores progresos.

La baja tasa de mortalidad no es representativa debido al hecho de que algunos pacientes con formas graves de TBC se derivaron, con la asistencia financiera del Ministerio de Salud ruso, a los centros médicos federales en la región central de la Federación Rusa.

Luego de 2 años de implementación de los planes de TOD, los resultados terapéuticos de las personas con TBC residentes en Ingushetia fueron similares a los obtenidos en otras regiones de la Federación Rusa.

Conclusión

El programa de control de la TBC en Ingushetia se asoció con los flujos migratorios recurrentes y drásticos típicos de las regiones donde se producen conflictos bélicos locales. La infraestructura local de la salud se desorganizó. Por ello, el programa en Ingushetia tuvo como objetivo prestar ayuda humanitaria de emergencia bajo las recomendaciones de control de la TBC de la OMS, pero integrado al contexto de las regulaciones nacionales de asistencia sanitaria, las tradiciones y las actitudes de los médicos y de la población renuentes a seguir las recomendaciones. Gracias a la introducción de los TOD y el sistema de diagnóstico y tratamiento de los casos, todos los pacientes con TBC que necesitaron tratamiento fueron puestos en regímenes terapéuticos dentro de un corto período de tiempo. En estas condiciones, se logró el éxito del tratamiento en el 67.6% de los casos con diagnóstico reciente de TBC y el número de retratamientos se redujo de un 43.9% a un 14%. Los resultados terapéuticos en los residentes fueron superiores a los de las PDI.

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

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía completa, trabajos del autor y full text.

Pruebas de un componente infeccioso en la etiología de los tumores cerebrales en la infancia

Cancer Research UK Paediatric & Familial Cancer Research Group, Manchester, Reino Unido



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat043/05601009a.htm

Richard McNally, Columnista Experto de SIIC

Deputy Director & Senior Biostatistician, Cancer Research UK Paediatric & Familial Cancer Research Group, Manchester, Reino Unido

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05601009a.htm

Abstract

Background: A role for infections in the aetiology of childhood central nervous system (CNS) tumours has been proposed. Certain viruses have been linked with CNS tumours in animals and a small number of studies have found associations with childhood CNS tumours. Furthermore, there has been some evidence of viral genomic inclusions within childhood CNS tumour cells. The epidemiological evidence for an infectious component to aetiology is assessed. **Materials, methods and results:** Three descriptive studies on the incidence of childhood CNS tumours have been carried out using high quality data from a defined geographical area of North West England. These studies were concerned with space-time clustering and seasonal variation, spatial clustering and geographical variation and temporal trends. Space-time clustering and seasonal variation was found for cases of astrocytoma and ependymoma. Whilst no spatial clustering or geographical variability was apparent there have been recent temporal increases in the incidence of pilocytic astrocytoma, primitive neuroectodermal tumours and miscellaneous gliomas. **Conclusions:** The evidence from descriptive epidemiological studies from North West England is consistent with a role for infections in the aetiology of certain childhood CNS tumours, namely astrocytoma and ependymoma. The identity of candidate infections and indeed the mechanism of action still remain elusive.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat043/05601009i.htm

Introducción

Se ha postulado un probable papel de las infecciones en la etiología de los tumores del SNC de la infancia.¹ Sólo pocos estudios epidemiológicos identificaron un componente infeccioso en su etiología. Estas infecciones comprenden los virus sarampión e influenza, especialmente durante el embarazo o en el período perinatal.²⁻⁵ Además, dos ensayos recientes mostraron algunas pruebas sobre la existencia de inclusiones genómicas virales dentro de las células neoplásicas de los tumores del SNC en la población pediátrica.⁶⁻⁷ Los estudios epidemiológicos descriptivos proveen medios útiles para determinar la probabilidad de un componente ambiental en la etiología, que puede incluir las infecciones. Se utilizaron diversos métodos descriptivos tales como el análisis de la agrupación espacio-temporal, la agrupación espa-

Resumen

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

cial, la variación geográfica, la variación estacional y las tendencias temporales.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, debe enfatizarse que si bien todos estos métodos brindan un medio para la elaboración de hipótesis, no deben usarse para probar causalidad.

La agrupación espacio-temporal se produce cuando se observa un número excesivo de casos dentro de pequeñas localidades geográficas en períodos limitados de tiempo y que no pueden explicarse en términos del aumento general en esas localidades y en esos períodos. La agrupación espacio-temporal puede surgir a partir de diversos escenarios, como 1) un pequeño número de localidades con una incidencia marcadamente incrementada en períodos de tiempo cortos y distintos; 2) un gran número de localidades con un aumento moderado en la incidencia en un período de tiempo limitado; 3) pocos períodos de tiempo cortos y distintos con un incremento marcado de la incidencia en localidades limitadas, y 4) numerosos períodos de tiempo limitados con un aumento moderado en la incidencia en localidades limitadas. Si las infecciones están asociadas con la etiología de los tumores del SNC en la infancia, es esperable que la distribución de casos muestre una agrupación espacio-temporal, pero sólo bajo ciertas condiciones. Este tipo de agrupamiento se asocia específicamente con una infección que presenta epidemidad o una infección que afecta sólo a un número limitado de personas susceptibles.

Es importante distinguir entre agrupación espacio-temporal y agrupamiento espacial. El agrupamiento espacial se produce cuando se observa un número excesivo de casos dentro de pequeñas áreas geográficas y el aumento persiste a lo largo del tiempo. En cambio, con la agrupación espacio-temporal el incremento es transitorio. El agrupamiento espacial puede producirse a partir de un pequeño número de localidades con un incremento marcado en la incidencia o un gran número de localidades

Recepción: 31/1/2005 - Aprobación: 13/6/2005

Participaron en la investigación: Anna M. Kelsey, MD, Department of Histopathology; Tim O. B. Eden, MD, Academic Unit of Paediatric Oncology; Jillian M. Birch, BSc, PhD, Cancer Research UK Paediatric & Familial Cancer Research Group, Central Manchester and Manchester Children's University Hospitals NHS Trust, Manchester, Reino Unido.

Enviar correspondencia a: Dr. Richard J. Q. McNally, Cancer Research UK Paediatric & Familial Cancer Research Group, Stancliffe, Royal Manchester Children's Hospital, Hospital Road, Manchester M27 4HA, Reino Unido.

Patrocinio: El Manchester Children's Tumour Registry es financiado por Cancer Research del Reino Unido. Jillian M. Birch es miembro de la cátedra de oncología pediátrica del Cancer Research del Reino Unido y Osborn B. Eden es profesor catedrático de oncología pediátrica del Cancer Research del Reino Unido en la Universidad de Manchester. Los autores agradecen el apoyo financiero de la Fundación de Investigación del Hospital Christie (Christie Hospital Research Endowment).

con un aumento moderado en la incidencia. Este tipo de agrupamiento se relaciona típicamente con la exposición ambiental. Las infecciones pueden provocar agrupamiento espacial si se produce un período latente amplio y variable entre la exposición y la aparición del tumor. El aumento en la exposición puede estar limitado a áreas localizadas, tales como aquellas con una mezcla muy alta de población. Por el contrario, la agrupación espacio-temporal puede surgir como consecuencia de una mayor diseminación geográfica de la exposición a las infecciones.

El estudio de la variación geográfica (análisis ecológico) se utiliza para determinar si las tasas de incidencia varían a nivel de áreas pequeñas y si pueden explicarse por las características sociales o poblacionales de zonas pequeñas como las densamente pobladas y de bajos recursos. El hallazgo de tales relaciones ecológicas puede indicar el compromiso de factores ambientales o del estilo de vida en la etiología. La variabilidad estacional en la incidencia de una enfermedad sugeriría la posible participación de un factor ambiental con variación estacional en la etiología, como infecciones o pesticidas. Por último, el estudio de las tendencias temporales se utiliza para determinar si hubo cambios en la incidencia que pudiesen deberse a cambios en los patrones de exposición a agentes ambientales involucrados en la etiología.

En esta reseña se describen y analizan diversos ensayos descriptivos provenientes del Registro de Tumores Infantiles de Manchester (*Manchester Children's Tumour Registry*, MCTR). El MCTR contiene los datos de incidencia de todos los niños con cáncer, entre 0 y 14 años, provenientes de una región geográfica definida del noreste de Inglaterra, desde 1954 hasta el día de la fecha. Su certeza se estima cercana al 100%.¹¹ El registro conserva los especímenes diagnósticos y los revisa periódicamente en concordancia con los avances tecnológicos y el mayor conocimiento. Los datos sobre los tumores del SNC de la infancia provenientes del MCTR son especialmente adecuados para los estudios descriptivos de los patrones y tendencias de la incidencia.

Materiales y métodos

Para la agrupación de los casos en los tres estudios analizados se utilizó el esquema de clasificación diagnóstica basado en la segunda edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (ICD-O) a fin de tener en cuenta los avances más recientes.¹²⁻¹³

Agrupación espacio-temporal y variación estacional

Un estudio⁸ analizó todos los casos con diagnóstico de tumores del SNC registrados en el MCTR entre el 1 de enero de 1954 y el 31 de diciembre de 1998 (422 astrocitomas, 109 ependimomas, 200 meduloblastomas y otros tumores neuroectodérmicos primitivos [PNET] y 314 tumores de otro tipo del SNC). Mediante mapas se localizaron las direcciones de los pacientes tanto al momento del nacimiento como al momento del diagnóstico en un radio próximo a 0.1 km. Se estudiaron cuatro interacciones espacio-tiempo, entre el tiempo y lugar del diagnóstico, el tiempo y lugar de nacimiento, el momento del diagnóstico y el lugar de nacimiento y el momento de nacimiento y el lugar del diagnóstico.

Los análisis se realizaron mediante la prueba de Knox¹⁴ y un procedimiento más reciente basado en las funciones K.¹⁵ La prueba de Knox determinó que un par de casos se encontraban en estrecha proximidad si ambos se localizaban en direcciones cercanas simultáneamente en espacio (menos de 5 km) y tiempo (menos de un año). Se obtuvo el número de pares en estrecha proximidad observados (O) y se calculó el número de pares en estrecha proximidad esperados (E). Cuando O fue superior a E hubo agrupación espacio-temporal y se utilizaron pruebas para determinar si el aumento fue estadísticamente significativo.

La magnitud del incremento de casos se estimó mediante $S = [(O-E)/E] \times 100$. A fin de realizar el ajuste por la variación en la densidad de población, las pruebas se repitieron con el reemplazo de las distancias geográficas por el enfoque del vecino más próximo, similar al método utilizado por Jacquez.¹⁶ Para superar el problema relativo a la elección arbitraria de los límites para definir cercanía en el espacio y en el tiempo, se aplicó un procedimiento basado en las funciones K que utilizó una grilla con 15 umbrales de distancia y 15 umbrales de tiempo, en lugar de sólo un umbral de distancia y uno de tiempo. Se estudió la varia-

ción estacional en el mes de nacimiento y el mes de diagnóstico de los tumores del SNC mediante la prueba de chi cuadrado para heterogeneidad y la prueba de Edward para variación sinusoidal.¹⁷ Además, se realizó el ajuste para la variabilidad subyacente en el nacimiento y el diagnóstico.

Agrupamiento espacial y análisis ecológico

Un estudio⁹ incluyó todos los casos con diagnóstico de neoplasias del SNC entre el 1 de enero de 1976 y el 31 de diciembre de 2000, con residencia en los condados de Lancashire y Greater Manchester (229 astrocitomas, 47 ependimomas, 93 meduloblastomas y otros PNET y 141 tumores de otro tipo del SNC). El análisis se limitó a este período de tiempo, debido a que antes de 1976 no existían censos poblacionales y datos sociodemográficos apropiados. La agrupación espacial se estimó mediante el método de Pothhoff-Whittinghill.¹⁸⁻²⁰ El análisis ecológico se realizó mediante el modelo de regresión de Poisson. Estos análisis relacionaron las tasas de incidencia de enfermedad con la densidad de población en áreas pequeñas (censo del distrito), la composición étnica, el nivel económico y la residencia urbana o rural.²¹⁻²⁴

Tendencias temporales

El estudio anterior⁹ analizó todos los casos con diagnóstico de tumor del SNC entre el 1 de enero de 1954 y el 31 de diciembre de 1998 registrados en el MCTR. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para analizar la heterogeneidad, y el método de regresión de Poisson para examinar las tendencias lineales en la incidencia.

Resultados

Agrupación espacio-temporal

Hubo pruebas sólidas de agrupación espacio-temporal entre ciertos grupos diagnósticos de tumores del SNC en la infancia, como astrocitomas y ependimomas.⁸ Estos datos se basaron principalmente en el momento y el lugar del diagnóstico, pero también en el momento y el lugar de nacimiento.

Agrupamiento espacial

No hubo pruebas de agrupamiento espacial.⁹

Análisis ecológico

Hubo escasas pruebas o ninguna de vínculos ecológicos.⁹

Variación estacional

Hubo pruebas de variación estacional, con un incremento de los casos de astrocitomas y ependimomas entre los nacidos a fines del otoño o en el invierno.⁸

Tendencias temporales

Hubo un incremento temporal en la incidencia de todos los tumores del SNC de los niños cuando se consideraron en conjunto. Para los grupos individuales, se encontró un incremento anual estadísticamente significativo del 1% para astrocitomas pilocíticos, del 1% para PNET y del 2.3% para los gliomas mixtos. Hubo un incremento anual, no significativo, del 0.9% para otros astrocitomas y glioblastomas y se encontraron tasas estables para los ependimomas.¹⁰

Discusión

El resultado más interesante es la demostración de una agrupación espacio-temporal para los casos de astrocitoma y ependimoma. Es importante destacar que estos resultados se obtuvieron con métodos estadísticos rigurosos y de alta calidad sobre los datos de incidencia basados en la población. De modo que no hay posibilidad de que sean consecuencia de un sesgo. Puede producirse agrupación espacio-temporal si las infecciones están involucradas en la etiología bajo ciertas condiciones. Sólo debe observarse si la infección se produjo en epidemias pequeñas o si sólo afectó a un número limitado de niños susceptibles. Por el contrario, una infección endémica o generalizada llevaría a una distribución homogénea de los casos. Además, la infección podría actuar como factor predisponente o desencadenante en una secuencia múltiple de eventos que produciría la aparición de un tumor.²⁵ Casi con seguridad están involucrados otros factores ambientales o genéticos. El descubrimiento de variación

estacional brinda apoyo adicional a la hipótesis infecciosa.⁸ Se sabe que las epidemias infecciosas tienden a mostrar epidemias en ciertas épocas del año debido a los patrones de variación de la población. El patrón de aparición, demostrado por la agrupación espacio-temporal, no es compatible con una exposición ambiental sostenida. Por ende, es difícil sugerir otros agentes etiológicos potenciales distintos de los infecciosos.

También se encontró agrupación espacio-temporal y variación estacional en los estudios sobre leucemia infantil registrados en el MCTR.²⁶⁻²⁷ Hay hipótesis infecciosas bien elaboradas para la leucemia en la infancia que proponen mecanismos de acción específicos.²⁸⁻³⁰ El descubrimiento de agrupación espacio-temporal basado en el momento y lugar del diagnóstico para los tumores del SNC de los niños es compatible con exposición posnatal, la cual desencadena la aparición del tumor luego de un corto intervalo de tiempo. Los resultados de agrupación espacio-temporal basados en el momento y el lugar del nacimiento y la variación estacional basada en el momento del nacimiento son compatibles con exposición prenatal o con exposición perinatal, las cuales desencadenan la aparición del tumor, luego de un lapso variable de tiempo, o predisponen al niño a las neoplasias, que se desencadenan por exposición ambiental ulterior, cercana al momento de inicio.

Diversos ensayos epidemiológicos encontraron asociación entre el riesgo incrementado de tumores del SNC en la infancia y las infecciones durante el embarazo o el período neonatal;²⁻⁵ mientras que otro estudio de casos y controles no observó esta relación.³¹ Sólo se publicó otro ensayo que analizó la agrupación espacio-temporal de las neoplasias del SNC en la infancia. Sin embargo, este estudio realizado en Suecia no pudo demostrar la existencia de tal agrupamiento. Esto pudo deberse a distintas metodologías o a diferencias en la exposición de la población a los agentes etiológicos.³²

La ausencia de agrupamiento espacial y de cualquier asociación entre la incidencia de tumores del SNC y áreas pequeñas basadas en mediciones sociodemográficas es compatible con un agente etiológico como la exposición infecciosa que se produce en "epidemias reducidas" de alta movilidad. Los incrementos temporales observados recientemente en la incidencia de ciertas neoplasias del SNC, tales como el astrocitoma pilocítico, sugieren que la exposición a agentes etiológicos principales se tornó más común o que hay mayores oportunidades para que tales exposiciones produzcan un efecto de transformación maligna. Esto puede ser secundario a la exposición más generalizada a las infecciones como consecuencia de las condiciones de vida más modernas.

Las investigaciones futuras deben comprender el estudio de la agrupación espacio-temporal a partir de los datos de otros ámbitos y áreas y la formulación de hipótesis mecanicistas que deben evaluarse en estudios de casos y controles. Los ensayos ulteriores también deberían incorporar estudios biológicos dirigidos a agentes específicos y a la respuesta inmune.

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

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía completa, trabajos del autor y full text.

Hallazgos y resultados de los defectos septales auriculoventriculares diagnosticados en la vida fetal

Centro Cardiovascolare San Donato, Istituto Policlinico San Donato, Milán, Italia



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat043/05517000i.htm



Vlasta Fesslova, Columnista Experta de SIIC
Responsible of Center of Fetal Cardiology, Centro Cardiovascolare San Donato, Istituto Policlinico San Donato, Milán, Italia

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05517000a.htm

Abstract

Features and outcome of cases with atrioventricular septal defect diagnosed in fetal life reported in a previous study are compared with our new cases and with other reports in the literature regarding prenatal and postnatal outcome in this lesion.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat043/05517000i.htm

Los defectos septales auriculoventriculares constituyen una de las anomalías más comunes diagnosticadas durante la vida fetal, con una frecuencia mucho mayor que la encontrada en los ensayos posnatales.¹⁻⁶

En 1985, Allan y col.¹ comunicaron una frecuencia del 13.8% en un estudio relativo al diferente espectro de enfermedades cardíacas congénitas detectadas en la vida prenatal, con respecto a una frecuencia posnatal del 3.8% al 5%²⁻⁶ y del 6% en las series de mortinatos.⁵

En el ensayo multicéntrico fetal italiano, publicado en 1999,⁷ la frecuencia de defectos septales auriculoventriculares fue del 16.3%

Resumen

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.

y una frecuencia similar (15.8% de todas las lesiones cardíacas congénitas detectadas) se encontró en nuestro estudio previo en 2002,⁸ en 82 de 4 200 embarazadas (1.9%) con riesgo de enfermedad cardíaca congénita. En forma semejante, Huggon y col.⁹ encontraron defectos septales auriculoventriculares en el 2% (302 de 14 726) de la población estudiada con ecocardiografía fetal. La prevalencia de defectos septales auriculoventriculares en la población general se informó en 0.19 por 1 000 nacidos vivos.⁵

Se sabe que los defectos septales auriculoventriculares pueden tener muchas variedades anatómicas, en lo que respecta al número y morfología de los orificios auriculoventriculares, la disposición del aparato valvular y el amplio espectro de lesiones cardíacas asociadas, pero también por la posible presencia de anomalías extracardíacas o cromosómicas.¹⁰⁻¹⁴

La asociación de defectos septales auriculoventriculares con trisomía del par 21 se observa en aproximadamente 30% a 50% de los casos y, viceversa, un gran número de niños con

Recepción: 14/9/2004 - Aprobación: 27/5/2005

Enviar correspondencia a: Dr. Vlasta Fesslova, Center of Fetal Cardiology, Centro Cardiovascolare San Donato, Via Morandi 30, San Donato Milanese, 20097 Milán, Italia.

Tabla 1. Principales características de los casos con defectos septales auriculoventriculares en estudios fetales y posnatales.

Serie	N° de casos	% defectos ais/complejos	% AC	% T21	% AEC	% Ris	% Lis	% BAV
Fesslova y col. ⁸	82	53.7/46.3	40.2	28	14.6	2.4	7.3	12.2
Huggon y col. ⁹	302	51/49	49.1	36	13	12	20	
Nueva serie milanesa	24	46/54	41	25	8.3	5	2	0
Frid y col. ¹⁵	502	66.5/32.7		68.9				
Dunlop y col. ¹⁶	106	53/47		54				

Referencias: ais = aislados, AC = anomalías cromosómicas, T21 = trisomía 21, AEC = anomalías extracardíacas, Ris = isomerismo derecho, Lis = isomerismo izquierdo, BAV = bloqueo auriculoventricular.

síndrome de Down padece este defecto. Otras anomalías cromosómicas o síndromes pueden coexistir con defectos septales auriculoventriculares.

La tipología anatómica y la presencia de otras alteraciones cardíacas influyen significativamente sobre los resultados y el enfoque posquirúrgico posnatal, con una posible muerte intrauterina debido a insuficiencia cardíaca temprana. La correcta definición de toda la situación cardíaca y extracardíaca fetal es fundamental para el adecuado asesoramiento prenatal de la pareja.

En un estudio publicado en 2002⁸ analizamos la gama de casos con defectos septales auriculoventriculares con diagnóstico prenatal en el período comprendido entre 1985 y octubre de 2000 y sus resultados subsecuentes sobre la base de su variedad anatómica y las anomalías asociadas. El diagnóstico se realizó entre las 19 y las 37 semanas de edad gestacional; en 46 de 82 casos (56%) antes de las 24 semanas de gestación.

El objetivo de este artículo es comparar los hallazgos de ese estudio previo con los datos de la serie más grande de Huggon y col.⁹ sobre los aspectos y resultados fetales de los defectos septales auriculoventriculares diagnosticados en 301 fetos entre enero de 1987 y diciembre de 1997 y con nuestros 24 casos más recientes diagnosticados entre noviembre de 2000 y julio de 2004.

Las principales características de nuestra primera serie de casos y de la más reciente, los datos del ensayo de Huggon y col. y de dos estudios de seguimiento a largo plazo posnatal^{15,16} se resumen en la tabla 1.

En nuestro primer estudio, 44 de 82 fetos (53.7%) tuvieron defectos septales auriculoventriculares aislados, sin lesiones intracardíacas adicionales, mientras que 38 fetos (46.3%) presentaron formas complejas asociadas con anomalías intracardíacas. En 77 casos, la unión auriculoventricular común tuvo un orificio auriculoventricular común; mientras que 5 casos presentaron una forma parcial del defecto (un defecto tipo *ostium primum*) con dos orificios auriculoventriculares separados en la unión auriculoventricular común, 3 se asociaron con otras alteraciones cardíacas. Un feto con un defecto auriculoventricular aislado y cariotipo normal también presentó un defecto septal ventricular muscular pequeño en la porción media del septo muscular.

Se encontraron anomalías cromosómicas en 33 de 82 fetos (40.2%), más frecuentemente en los casos sin defectos intracardíacos asociados (56.8%). La trisomía 21 se detectó en el 28% de la serie y en el 43.2% de los casos sin defectos asociados. Además, 11% de los fetos presentaron trisomía 18, y uno, trisomía 13.

Las anomalías extracardíacas estuvieron presentes en 12 de 82 fetos (14.6%), más comúnmente en los casos sin alteraciones asociadas. Se encontraron diferentes tipos de anomalías en las series (atresia esofágica, atresia duodenal en la trisomía 21, onfalocelo, hernia diafrágica, anomalías del sistema nervioso central y renal). En un caso se realizó el diagnóstico posnatal de síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

De los fetos con defectos más complejos, el 46.4% presentó hipoplasia del ventrículo izquierdo y de la aorta, 6 casos tuvieron isomerismo izquierdo y 2, isomerismo derecho, ambos en asociación con atresia pulmonar. Se encontró dextrocardia y *situs viscerum inversus* en dos casos, y uno tuvo dextrocardia en *situs solitus*. Las anomalías de los tractos de salida ventriculares, solas o en asociación con otras alteraciones cardíacas complejas, se identificaron en 15 casos (39.5%), usualmente en presencia de un cariotipo normal.

Las características de nuestra serie son bastantes similares a la de Huggon y col.,⁹ en la cual los autores hallaron la forma compleja del defecto en aproximadamente la mitad de los casos; 46% de los casos con cariotipo conocido tuvieron alteraciones cromosómicas; 36% presentaron trisomía 21; otros, trisomías 18 y 13, translocaciones desequilibradas y microdelección 22q11, y un caso tuvo cariotipo 48XYY + 21.8q-. Un hallazgo interesante fue que

se encontró cariotipo anormal también en dos casos con isomerismo izquierdo (microdelección 22 y translocación de un fragmento no identificado al cromosoma 12). También, se identificaron casos con diagnóstico posnatal de síndrome de Charge.

Se encontró síndrome de Turner asociado en un caso del informe de Machado y col.¹⁰ Las anomalías extracardíacas en el estudio de Huggon y col. estuvieron presentes en el 13%, con compromiso de diferentes órganos.

La anatomía cardíaca no complicada se asoció más a menudo con alteraciones cromosómicas. Los autores encontraron con más frecuencia isomerismos derecho e izquierdo (en 12% y 20% de las series).

Nuestra serie más reciente comprende 24 casos con defectos septales auriculoventriculares, 11 con la forma aislada y 13 con la forma compleja.

Encontramos con más frecuencia casos complejos (en 54%) y casos con *situs viscerosauricular* ambiguo (3 casos con isomerismo izquierdo y 5 con isomerismo derecho). Este hecho puede explicarse por un cambio en la condición del paciente, ya que los casos más simples son tratados más frecuentemente en los centros locales, mientras que los casos complejos son referidos a nuestro centro, dentro de una institución de cirugía cardiovascular, a fin de planificar el tratamiento futuro.

La frecuencia de asociación con anomalías cromosómicas fue comparable (10 casos, 41%), más a menudo con la forma aislada: 9 de 16 casos (56%) presentaron la forma aislada, mientras que uno solo tuvo la forma compleja. El síndrome de Down se encontró en 6 de 24 casos (25%) y la trisomía 18 en 4. En dos casos (8.3%) hubo anomalías extracardíacas asociadas, uno tenía la forma aislada y otro la forma compleja.

El diagnóstico se realizó más rápido en comparación con nuestro estudio previo, en 79% antes de las 24 semanas de gestación, lo cual implica que mejoró la referencia del ámbito obstétrico.

El bloqueo auriculoventricular completo se asoció con defecto septal auriculoventricular, principalmente en casos con isomerismo izquierdo. En nuestro primer estudio, estuvo presente en 10 de 82 casos (12.2% de la serie), en 8 de 38 con otras anomalías intracardíacas, inclusive 3 casos con isomerismo izquierdo. Dos fetos tuvieron la forma aislada del defecto.

Machado y col.¹⁰ encontraron bloqueo auriculoventricular en la mayoría de los casos con isomerismo izquierdo (11 de 12). El *hidrops* fetal es una posible complicación no deseada en los fetos con defecto septal auriculoventricular, debido a regurgitación de la válvula auriculoventricular. Se produjo en 17 casos (20.7% de nuestra primera serie), de grado leve a moderado en 15, y como anasarca grave en 2; 6 fetos tuvieron bloqueo auriculoventricular completo.

La recurrencia de enfermedad cardíaca congénita se observó en 5 de 82 fetos (6.1%) de nuestro primer estudio. Tres casos índice (una madre, un padre y un hermano) presentaron defectos septales auriculoventriculares (localizados en la fosa oval). Otro caso índice fue un hermano con miocardiopatía hipertrófica y el quinto probando tuvo una forma idéntica de defecto auriculoventricular con hipoplasia del ventrículo izquierdo, como su hermano.

La recurrencia de lesiones cardíacas similares o diferentes se halló en 7 de 29 casos (24.1%) con defectos septales auriculoventriculares según el informe de Machado y col.¹⁰ y también fue ampliamente comunicado en otros estudios.^{17,18}

La precisión diagnóstica de los defectos septales auriculoventriculares en nuestra primera serie fue buena, no tuvimos casos falsos negativos; en ese momento no pudimos definir en forma exacta todos los detalles anatómicos (isomerismo y anomalías del retorno venoso pulmonar en un estudio previo) y aparición ulterior de coartación de aorta. Esta última lesión puede, por otro lado, producirse sólo después del nacimiento, tal como observamos en algunos de nuestros casos más recientes; la presencia de una aorta hipoplásica o pequeña

hace que esta posibilidad sea muy probable.

Recientemente nos volvimos más minuciosos en el análisis de todos los detalles de las lesiones cardíacas asociadas como las anomalías del retorno venoso pulmonar. Nuestra experiencia difiere de las conclusiones de un estudio reciente¹⁹ que comunicó la detección prenatal en sólo 27 de 92 (29%) recién nacidos con defectos septales auriculoventriculares estudiados consecutivamente y, principalmente, el diagnóstico prenatal fue peor en los neonatos con trisomía 21 (en 25%) y en aquellos con otra patología cardíaca estructural (en 24%).

Resultados

En nuestro primer estudio, en 25 casos (30.5%) los padres optaron por la terminación del embarazo. Hubo anomalías cromosómicas asociadas en 10 de estos fetos, mientras que 5 tuvieron alteraciones extracardiacas.

En diferentes países, la opción de terminación del embarazo estuvo influida por factores éticos y religiosos. En la serie de Huggon y col.⁹ esta opción fue elegida en el 58.5% de los casos, tanto en aquellos con cariotipo normal como en presencia de otras anomalías. En nuestra serie más reciente, la terminación del embarazo fue elegida por los padres en 4 de 11 casos (36.4%) con la forma aislada asociada con anomalías cromosómicas y en 4 de 13 con la forma compleja (30.7%). Otros padres, aunque el diagnóstico se realizó precozmente, decidieron continuar el embarazo.

En nuestro primer estudio, de 57 de 82 casos que continuaron con el embarazo, 9 fetos murieron en el útero (15.8%), todos por insuficiencia cardíaca y 4 de ellos con bloqueo auriculoventricular; 32 fallecieron después del nacimiento (56.13%) y sólo 16 sobrevivieron (28.1%). La mortalidad total fue del 50% en la serie completa y del 71.9% en los casos en que se continuó el embarazo; la mortalidad fue mayor en los fetos con malformaciones asociadas, en aquellos con insuficiencia cardíaca o en aquellos con bloqueo auriculoventricular.

La supervivencia fue mayor en los casos sin lesiones intracardiacas asociadas, 35.5% de los casos que continuaron el embarazo, con respecto al 19.2% de aquellos con defectos intracardiacos mayores.

Se realizó cirugía cardiovascular en 19 niños, con 5 muertes posoperatorias y una tardía: la mortalidad total en los casos quirúrgicos fue del 31% (6 de 19).

La cirugía definitiva se efectuó entre los 40 días y los 3 años (este último fue un niño con orificios auriculoventriculares separados e isomerismo izquierdo). Los niños que sobrevivieron estuvieron vivos entre los 6 meses y los 13 años, con un grado leve a moderado de regurgitación mitral. No hubo diferencias sustanciales en los resultados quirúrgicos de los niños con trisomía 21 o sin ella.

La supervivencia en la serie de Huggon y col. fue comparable a la de nuestra primera serie, 58 de 104 (47%) neonatos durante el seguimiento. La peor supervivencia (de acuerdo con un análisis multivariado) fue en los casos con anomalías extracardiacas, con bloqueo auriculoventricular/bradicardia, *hidrops* fetal y desequilibrio ventricular; mientras que no hubo diferencias claras en la supervivencia de los casos con aorta anterior o sin ella y alteraciones cromosómicas.

Los autores encontraron que los únicos factores predictivos independientes estadísticamente significativos de resultados fueron la presencia de *hidrops* fetal y el año de presentación (probablemente debido a las mejoras en el diagnóstico fetal y en los resultados quirúrgicos).

En nuestra serie reciente, 6 de 16 casos en los que se continuó el embarazo (37.5%) vivieron entre 2 meses y 3 años, 5 niños se operaron y uno espera la cirugía. La mortalidad relacionada con la cirugía fue del 50% (5 de 10 casos), 4 de los cuales presentaron una forma compleja: luego del primer paso de la operación de Norwood, en un caso con isomerismo izquierdo; después de la reintervención poscirugía de Glenn, en otro caso; en dos casos con isomerismo derecho; un caso operado por anomalía del retorno venoso pulmonar, y el otro por una derivación (*shunt*).

Dos estudios posnatales interesantes, recientemente publicados, analizaron las características de la población (ver tabla 1) y, principalmente, los resultados a largo plazo. Frid y col.¹⁵ analizaron, en un gran estudio retrospectivo poblacional, los datos de 801 niños con defectos septales auriculoventriculares nacidos en el período 1973-1997, con los datos del seguimiento registrados hasta 2001. El defecto septal auriculoventricular completo estuvo presente en 754 casos, la forma aislada en 502 (66.5%) y la forma compleja en 247 (32.7%); un caso no se clasificó por tipo. Se produjeron defectos septales auriculoventriculares intermedios en 47 casos (5.9%). Un total de 552 niños (68.9% de toda la serie) tuvo síndrome de Down, 86% de los casos con defectos aislados presentaron síndro-

me de Down con respecto al 37.3% de aquellos con la forma compleja; en ambos tipos hubo prevalencia del sexo femenino.

Durante el período de observación, la tasa de cirugías en los niños con síndrome de Down aumentó de 39% (1973-1977) a 97% (1993-1997). La mortalidad posoperatoria temprana en el síndrome de Down fue del 28% en 1973-1977 y se redujo al 1% en 1993-1997 (luego de la concentración de las cirugías cardiovasculares pediátricas en dos centros); el porcentaje fue levemente superior en los casos con cariotipo normal.

La mortalidad posquirúrgica acumulativa, como criterio de valoración en el estudio de 2001, de los defectos septales auriculoventriculares aislados, fue del 27.5%: 28.5% en los niños con trisomía 21 *versus* 22.2% de aquellos con cariotipo normal; la mortalidad en los casos no quirúrgicos con síndrome de Down fue de 77.8% *versus* 93.3% de aquellos con cariotipo normal. Los autores hallaron una reducción significativa a lo largo del tiempo, en la edad al momento de la cirugía y en la mortalidad posoperatoria a los 30 días.

La supervivencia posoperatoria a 5 años en pacientes con trisomía 21 aumentó de 65% en 1973-1977 a 90% en 1993-1997, la misma tendencia se observó en los casos con cariotipo normal. La cirugía correctora temprana no fue identificada como un factor independiente significativo para la supervivencia. No hubo una diferencia significativa en la mortalidad entre los sexos, ni en los niños con trisomía 21 o sin ella.

Otro estudio retrospectivo de seguimiento a largo plazo¹⁶ informó los datos de 196 niños con defectos septales auriculoventriculares, en Irlanda del Norte, nacidos entre enero de 1990 y febrero de 1999.

Diez de 36 pacientes con la forma compleja fallecieron sin cirugía. La mortalidad operatoria fue del 9.5% en los casos con síndrome de Down y del 14.3% en los casos con cariotipo normal. La mortalidad fue mayor en los casos con componente ventricular no restrictivo. La mortalidad posquirúrgica en los casos no complicados fue del 3.2%. La supervivencia acumulativa a un año fue mejor en los casos con síndrome de Down. En un período de seguimiento de 42 meses, dos tercios de los casos presentaron regurgitación residual de la válvula auriculoventricular izquierda.

Los autores también comunicaron que entre los casos con la forma intermedia (defecto septal auricular tipo *ostium primum*), el 21% presentó síndrome de Down. La insuficiencia cardíaca no controlada preoperatoria fue el principal problema encontrado en el tratamiento de los pacientes con retardo de crecimiento y un riesgo para infecciones pulmonares.

Los autores informaron buenos resultados en los bebés operados con un peso de 2.2 kg o más, como observaron Stelin y col.,²⁰ quienes hallaron una mortalidad operatoria más baja (3.4%) en los lactantes con defectos septales auriculoventriculares no restrictivos y no complicados con una edad menor de 3 meses en comparación con aquellos de mayor edad (15%). La peculiaridad del estudio irlandés fue que también informaron el cierre espontáneo de los componentes ventriculares pequeños (cuando el defecto fue restrictivo al momento del diagnóstico).

Se propugna que el tiempo para la cirugía correctiva sea antes de los 6 meses, a fin de obtener mejores resultados.

Sobre la base de nuestra experiencia personal y de otros estudios, concluimos que los casos fatales con defectos septales auriculoventriculares son con mayor frecuencia más complejos que los informados en los estudios de seguimiento posnatales a largo plazo y tienen, por ende, una mortalidad más pertinente, a pesar de la definición diagnóstica precisa.²¹ Las diferencias en los resultados en los casos con síndrome de Down o sin él no están completamente dilucidadas.^{22,23} De los últimos ensayos posnatales provinieron datos muy positivos acerca de la mejoría en los resultados quirúrgicos.

La realización de más estudios acerca de la anatomía y de correlaciones con las estrategias quirúrgicas llevará a mayores progresos en el tratamiento de los pacientes con anomalías adicionales o sin ellas.²⁴

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

La autora no manifiesta «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía completa, trabajos del autor y full text.

Neoplasia cervical y pacientes infectadas por HIV

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, 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/dato/dat043/05624001.htm



Elizabeth Stier, Columnista Experta de SIIC
Assistant Attending Surgeon, General Gynecology Service,
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05624001a.htm

Abstract

The purpose of this review is to summarize studies of cervical human papillomavirus (HPV) infection and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-infected women. In addition, this review discusses management of the abnormal Pap smear and treatment recommendations for cervical dysplasia in the HIV-infected patient. Cervical HPV infection and CIN are clearly increased in HIV-positive women when compared with risk-matched HIV-negative women. Any abnormal Pap smear should be further investigated with a colposcopic evaluation. Treatment is recommended for CIN2-3. However, recurrence rates after treatment are very high. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of HPV infection, cervical dysplasia, and recurrence rate after treatment is not yet clear. Current data suggest that cervical cancer screening and treatment of high-grade cervical lesions in HIV-positive women should continue, even in women who have responded well to HAART.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat043/05624001i.htm

Introducción

Durante los primeros años de la diseminación del sida como enfermedad epidémica parecía haber una gran cantidad de mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) con diagnóstico de displasia cervical y cáncer de cuello uterino invasivo. Debido a esta observación, en 1993, el cáncer de cuello uterino fue designado como una de las enfermedades definitorias del sida. Diversos estudios efectuados desde la fecha confirmaron que la neoplasia cervical es más común entre las pacientes infectadas por el HIV. La gran cantidad de casos parece ser atribuible a una combinación de factores, entre ellos la función inmunológica anormal, y a la prevalencia incrementada de la infección por virus del papiloma humano (HPV) entre las pacientes.

HPV y neoplasia cervical

Si la infección por HPV y la progresión a displasia cervical son más comunes en las pacientes infectadas por HIV, ¿se debe a que estas pacientes son más proclives a la infección por HPV, a la portación de cepas persistentes del HPV o a la presentación de displasia ocasionada por una infección por HPV?

La mayoría de las mujeres que padecen sida se infectaron con agujas contaminadas en el contexto de la drogadicción intravenosa o por contacto heterosexual.^{1,2} Muchas de estas mujeres han tenido varias parejas sexuales (> 6) a lo largo de su vida, son de raza negra o hispana, pertenecen a las clases sociales con bajos ingresos económicos y son fumadoras activas. Todos los citados son factores de riesgo para la infección por HPV. Con el objeto de evaluar si la infección por HIV es un factor de riesgo independiente para la presentación de displasia cervical, en 1990 se realizaron en los Estados Unidos tres estudios de grandes cohortes apareadas que equiparaban mujeres infectadas por HIV con mujeres libres de infección. Estos estudios fueron el *New York Cervical Disease Study*, el *HIV Epidemiology*

Resumen

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

Research Study (HERS) y el *Women's Interagency HIV Study* (WIHS).

El *New York Cervical Disease Study*, realizado entre 1991 y 1996, convocó a 328 mujeres con infección por HIV y a 325 mujeres libres de infección, sin displasia cervical evidente. En la evaluación inicial, 51% de las mujeres infectadas por HIV presentaban exámenes positivos en lo que respecta a la infección por HPV, comparadas con 31% de las mujeres HIV negativas. Las pacientes fueron examinadas en forma seriada para la detección del ADN del HPV cervicovaginal. La prevalencia acumulativa de la infección por HPV en las pacientes con recuento de linfocitos CD4 < 500 fue 95%. El 20% de las mujeres seropositivas tenían infección persistente con un tipo de HPV de alto riesgo comparado con el 3% de las pacientes seronegativas.³ El 20% de las mujeres infectadas por HIV y el 5% las mujeres libres de infección presentaron indicios histológicos de displasia cervical durante el período de estudio. La mayoría de las displasias fueron de bajo grado en ambos grupos. No se diagnosticó ningún caso de cáncer. En este estudio, el mayor riesgo para la presentación de displasia fue la seropositividad para el HIV y, en segundo lugar, se encontró la infección persistente por HPV.⁴

Los investigadores del HERS recabaron datos concernientes a la citología y a la infección por HPV en 709 pacientes infectadas por HIV y en 341 mujeres libres de infección. Encontraron que un bajo recuento de linfocitos CD4 (< 200 /μl) y una elevada carga viral (> 10 000 copias/ml) eran los mayores factores de riesgo. Al inicio, 78% de las mujeres infectadas por HIV con mayor inmunosupresión tenían un examen para HPV positivo, en comparación con sólo 27% entre las mujeres seronegativas.⁵ A los 3 años, la prevalencia acumulativa del HPV fue de 90% entre las mujeres infectadas por HIV con un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200, comparada con el 54% entre las pacientes que eran HIV negativas.⁶

En el HERS, 19% de las mujeres infectadas por el HIV mostraron displasia cervical en la citología inicial, comparadas con solo 5% en el grupo libre de infección. La displasia fue más común entre las mujeres infectadas por HPV, especialmente por los tipos de riesgo intermedio y alto. El siguiente factor de riesgo en importancia fue un bajo recuento celular de linfocitos CD4 (< 200).⁷

El estudio WIHS consideró la citología y la presencia de HPV

Recepción: 22/10/2004 - Aprobación: 5/2/2005

Enviar correspondencia a: Elizabeth Stier, MD c/o GYN Service Academic Office. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. MRI-1026. Nueva York, NY 10021, EE.UU.

cervicovaginal en 1 639 mujeres infectadas por HIV, y en 452 mujeres libres de infección. Al inicio, la prevalencia de infección por HPV cervicovaginal era significativamente mayor entre las mujeres infectadas por HIV, que entre aquellas sin infección (63%, en comparación con 30%). El 36% de las mujeres infectadas por HIV estaban infectadas por varios tipos de HPV, comparado con el 12% de las pacientes HIV negativas. Entre las pacientes infectadas por HIV, el mayor factor de riesgo para la infección conjunta por el HPV, fue un nivel de linfocitos CD4 inferior a 200, seguido por una carga de ARN viral de HIV superior a las 20 000 copias/ml. Otros factores de riesgo independientes identificados para la infección conjunta por el HPV eran la ascendencia afroamericana y ser fumadora activa.⁸

La información que el WIHS recabó desde 1994 hasta 1999 mostró al menos un extendido de Papanicolau (Pap) anormal en 73% de las mujeres infectadas por HIV, en comparación con 42% de las mujeres sin infección. La mayoría de estos Pap anormales mostraron células escamosas atípicas de significación indeterminada (ASCUS). Dado que los hallazgos colposcópicos no fueron incluidos en el estudio, es difícil concluir acerca de la prevalencia real de la displasia sobre la base de esta información, aunque es razonable suponer que existía un riesgo incrementado de displasia entre las mujeres infectadas por HIV.⁹

Estos tres estudios de cohortes muestran que las mujeres infectadas por HIV tienen mayor predisposición a la infección conjunta por HPV, en comparación con lo que sucede entre las mujeres libres de infección por HIV. El mayor factor de riesgo para contraer una infección por HPV en una paciente previamente infectada por HIV es el grado de inmunosupresión, como lo indica el recuento de linfocitos CD4 de las pacientes. Estas pacientes tienen también riesgo incrementado de infección persistente por HPV, de infección por múltiples cepas de HPV y de displasia cervical. Otros estudios realizados en Europa, Estados Unidos y México muestran hallazgos similares.¹⁰⁻¹³

Por lo tanto, las pacientes infectadas por HIV son más propensas a la infección por HPV, a la infección persistente por HPV y a la aparición de displasia como consecuencia de infección por HPV.

Pesquisa y diagnóstico

Dados sus mayores índices de infección por HPV y de displasia cervical, ¿cómo debería ser examinada una paciente infectada por HIV? Las actuales normas del *US Public Health Service* (USPHS) y de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA),¹⁴ recomiendan la realización de un Pap cada 6 meses, durante el primer año luego del diagnóstico de infección por HIV. Si los dos especímenes citológicos son normales, la paciente deberá en adelante ser examinada anualmente.

Dado que la sensibilidad y la especificidad del Pap convencional son comparables entre las mujeres infectadas por HIV y las mujeres sin infección, el análisis citológico anual parece más razonable que las evaluaciones colposcópicas. Además, dado que esta población de pacientes difícilmente dé su conformidad, la posibilidad de realizar la detección sistemática por medio del Pap en el mismo sitio de atención para la infección por HIV incrementa la probabilidad de que las mujeres realicen el Pap anualmente.¹⁵

Un estudio que comparó la citología convencional con la realizada en medio líquido en la población de pacientes infectadas por HIV encontró que las dos modalidades identificaban un índice similar de lesiones intraepiteliales escamosas (LIE). Sin embargo, las pacientes examinadas mediante estudios citológicos realizados en medio líquido presentaron menor índice de ASCUS comparado con el extendido convencional (9% versus 15%; $p = 0.02$).¹⁶

Las pruebas para la detección del HPV podrían constituir una manera de incrementar la sensibilidad para la detección de displasia; sin embargo, dado que la prevalencia de HPV es extremadamente alta en esta población de pacientes, las pruebas para la detección de HPV seleccionarán a la mayoría de las pacientes infectadas por HIV para la evaluación colposcópica; es improbable, por lo tanto, que esta práctica resulte costo-efectiva.

Manejo del Pap anormal

Es muy probable que el Pap con anomalías mínimas en las pacientes infectadas por HIV muestre alteraciones histológicas displásicas en la biopsia. El *New York Cervical Disease Study* en-

contró que la prevalencia de ASCUS en los Pap era de 25% en las mujeres infectadas por el HIV, comparado con 9% en las mujeres sin infección. Entre las mujeres con ASCUS que presentaban infección por HIV, el 12% presentaba indicios histológicos de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) en la evaluación colposcópica. En la población equiparable HIV negativa, solo en 3% de las pacientes se encontró este tipo de lesión. En otros estudios, los hallazgos fueron similares.^{17,18}

También deberían sospecharse algunos cambios inflamatorios en el Pap, dado que en este tipo de pacientes puede encontrarse una alta proporción de displasias de alto grado. Algunos profesionales podrían considerar primero una evaluación y tratamiento de la fuente de inflamación, pero si la paciente está siendo remitida nuevamente para el diagnóstico de infección, el médico podría inclinarse por la realización de una evaluación colposcópica al mismo tiempo. Dado que las probabilidades de una displasia de alto grado son mayores del 10% en esta población de pacientes HIV positivas con anomalías mínimas en el Pap, yo recomendaría la realización de una evaluación colposcópica en todas las pacientes infectadas por el HIV que presentan resultados mínimamente anormales en este Pap, y no seleccionaría las pacientes sobre la base de los resultados de la prueba para el HPV.

Todas las pacientes con una infección por HIV que presentan un Pap interpretado como "células escamosas atípicas, no puede excluirse LEIAG", células glandulares atípicas de significación indeterminada (GASI), lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG), LEIAG, adenocarcinoma o carcinoma escamoso, deben ser derivadas para la evaluación colposcópica.

La importancia de la realización de esta evaluación colposcópica debe ser comunicada enfáticamente a estas pacientes. El WIHS encontró que sólo 64% de las pacientes infectadas por HIV cumplieron con la recomendación de la evaluación colposcópica.¹⁹ Aunque este índice es comparable al que se presenta en la población general, es inaceptablemente bajo en este grupo de pacientes que tienen riesgo incrementado de displasia y cáncer.

Dado que las alteraciones en el Pap podrían indicar una anomalía en cualquier localización del tracto genital inferior, la evaluación colposcópica debería comprender la totalidad del tracto genital inferior, con inclusión del cuello, la vagina y la vulva. La incidencia de displasia y cáncer en todo el tracto genital inferior está incrementada en las pacientes infectadas por HIV.²⁰

Curso natural de la displasia

Existe información limitada acerca de la historia natural de la displasia en pacientes con infección por HIV. En un estudio sobre el tratamiento de 102 mujeres infectadas por HIV que presentaban cambios histológicos compatibles con LEIBG, realizado por 2 años, el 21% de las pacientes evolucionó hacia LEIAG (no se observaron casos de cáncer) y en el 34% de las pacientes la patología remitió. Es notable que el 61% de estas pacientes estaba en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).²¹ El *European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women* encontró entre las 115 mujeres en seguimiento por LEIBG, una tasa de progresión acumulativa del 8% luego de 1 año y una tasa de regresión del 30%.¹¹

Por estos estudios se deduce que la tasa de regresión de LEIBG en mujeres con infección por HIV podría ser inferior a la observada entre las pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, es tranquilizador observar que pocas pacientes progresaron y que no se documentaron casos de cáncer a lo largo del seguimiento de 1 a 2 años. La realidad parece ser que la mayoría de las pacientes con infección por HIV en que se diagnosticó LEIBG podrían tener enfermedad persistente pero no progresiva.

Tratamiento

En las mujeres con infección por HIV existe alta propensión a la recurrencia luego del tratamiento. Fruchter²² siguió una cohorte de 127 mujeres infectadas por HIV tratadas por displasia, así como 193 pacientes HIV negativas, demográficamente equiparables. Estas pacientes fueron tratadas con procedimientos ablativos o bien escisionales. Dentro de los 3 años de tratamiento, 62% de las pacientes infectadas por HIV y solamente 18% de las pacientes HIV negativas mostraron recurrencia. De las pacientes que requirieron un segundo tratamiento, el 50% de las infectadas por HIV evolucionaron hacia una tercera recurrencia, en tanto

que ésta sólo se presentó luego de los 18 meses en el 6% de las pacientes sin infección. La modalidad de tratamiento no influyó en la propensión hacia la recurrencia. Tate²³ describió 42 mujeres con infección por HIV y las comparó con 103 mujeres HIV negativas tratadas por displasia cervical mediante diversas modalidades. El 77% de las mujeres infectadas por HIV presentaron recurrencia, comparadas con sólo 19% de las HIV negativas. El valor de los márgenes de la pieza quirúrgica no influyó en el índice de recurrencia de las pacientes infectadas por HIV.²⁴

Cómo puede disminuirse el índice de recurrencia de displasia

Un estudio aislado encontró que la aplicación vaginal de 5-fluorouracilo (5-FU) luego de escisión con asa electroquirúrgica (*loop electrosurgical excisional procedure* [LEEP]) en las LEIAG fue efectiva para disminuir el índice de recurrencias en las mujeres infectadas por HIV, en seguimiento por 18 meses (28% de recurrencias en las pacientes tratadas con 5-FU, *versus* 47% en las pacientes tratadas únicamente con LEEP). El 5-FU fue bien tolerado en este ensayo;²⁵ sin embargo, estas pacientes no estaban recibiendo TARGA; el índice de recurrencia a largo plazo es desconocido.

Un estudio muy pequeño evaluó el tratamiento con imiquimod tópico (5%), un modulador de la respuesta inmune efectivo en el tratamiento de las verrugas genitales externas, en dos mujeres con infección por HIV que presentaron la recurrencia de LEIAG del cuello y encontraron al menos una respuesta parcial en cada paciente.²⁶

El efecto de la TARGA

La TARGA fue introducida en 1996 y ha producido una marcada reducción en las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con el sida.²⁷ La TARGA incluye por lo menos dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa en combinación ya sea con un inhibidor de la proteasa o con un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. No está claro cuáles son las repercusiones de la TARGA sobre la displasia cervical. Es posible que pueda prolongar la expectativa de vida de las mujeres infectadas por HIV sin influir sobre el curso de la enfermedad cervical relacionada con el HPV. Alternativamente, una mejor función inmune en las pacientes podría ocasionarles una infección más limitada por HPV, sin la aparición de displasia. En otras palabras, las pacientes podrían ser más proclives a la progresión o bien a la regresión. Varios estudios recientemente publicados se han dedicado a la confirmación de estas hipótesis.

En un estudio realizado en Francia²⁸ se siguieron 88 mujeres infectadas por HIV con indicios histológicos de LEIBG y 80 mujeres con LEIAG por 18 meses en promedio. El 34% de las mujeres con LEIAG regresaron a la normalidad, en tanto que el 41% de las pacientes con LEIAG evolucionaron hacia neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado I. El 96% de estas mujeres estaban recibiendo TARGA y estuvieron en seguimiento por su displasia por un promedio de 13 meses luego del inicio del tratamiento. En algunos análisis multivariados, las pacientes en TARGA tenían propensión a la regresión de casi el doble (riesgo relativo, 1.93%; IC 95%, 1.14-3.29) con respecto a las que no estaban recibiendo este tipo de tratamiento.

El WIHS realizó una revisión de citologías seriadas en pacientes infectadas por el HIV y encontró que, durante el seguimiento, los Pap eran más propensos a normalizarse (*odds ratio* OR, 1.4; IC 95%, 1.04-1.82) y menos proclives a empeorar (OR, 0.68; IC 95%, 0.52-0.88) cuando las pacientes habían recibido TARGA.²⁹ Un análisis reciente de la información proporcionada por el WIHS, basado en las citologías seriadas, mostró que en las pacientes que recibían TARGA la incidencia de regresión era del 12.5% al año, en tanto que ninguna de esas pacientes había presentado regresión con anterioridad al inicio de la TARGA.³⁰

Un análisis similar realizado por el HERS, basado en algunas citologías seriadas, mostró que la TARGA no se asoció con una diferencia en la regresión de las LEI. Los incrementos en los índices de incidencia de LEI y de progresión fueron asociados con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a las 500 células/mm³ y con la presencia de infección por HIV. Los incrementos en el índice de regresión solamente se asociaron con la carga viral del HIV.³¹

En un estudio llevado a cabo en Italia³² se realizó el seguimiento de 163 mujeres infectadas por HIV durante un promedio de 15 meses. La TARGA no tuvo influencia sobre el índice de infección persistente por HPV ni sobre la regresión de la displasia. Otro estudio, también en Italia, siguió 201 pacientes y encontró que los índices de infección por HPV y de lesiones genitales no eran afectados por la TARGA. Existió, sin embargo, un incremento en la regresión de LEIBG; no hubo modificaciones en la regresión de LEIAG ni en su respuesta al tratamiento; no existieron tampoco diferencias en el índice de persistencia del HPV.³³

En una serie pequeña, Robinson³⁴ encontró que las pacientes infectadas por HIV que recibían TARGA (n = 17) eran significativamente menos proclives a tener CIN persistente o recurrente luego de terapia escisional, con respecto a aquellas (n = 35) que no estaban recibiendo este tipo de tratamiento (18% *versus* 70%; p < 0.05).

En general, la TARGA no se asoció con disminución en la incidencia ni en la persistencia de las infecciones por HPV, ni con una disminución en la incidencia ni en la persistencia de las LEIAG. En la medida en que se avanza con nuevos estudios se pueden evaluar con mayor precisión los efectos de la TARGA sobre la historia natural de la displasia cervical y sobre las tasas de recurrencia de las patologías tratadas.

Vacunas

Actualmente existen amplios estudios de investigación dedicados a la formulación de vacunas contra el HPV. Los ensayos de las vacunas tanto profilácticas como terapéuticas comenzaron en la población de pacientes sanas. Los ensayos en las poblaciones de mujeres infectadas por HIV están recién en sus comienzos.³⁵

Conclusiones y recomendaciones

La infección por HPV y la displasia cervical se presentan con mayor frecuencia en mujeres infectadas por HIV. En todas las mujeres infectadas por HIV se debería realizar, por lo menos anualmente, la pesquisa sistemática mediante citología cervical. Todas las pacientes con hallazgos anormales en sus Pap deberían ser derivadas para la evaluación colposcópica. Las pacientes con displasia de alto grado documentada deberían ser tratadas. Luego del tratamiento, todas las pacientes deben ser observadas exhaustivamente para la detección de recurrencias. El tratamiento con agentes como el imiquimod o el 5-FU puede contribuir a la disminución de los índices de recurrencia. En general, las pacientes con lesiones de bajo grado documentadas deberían ser observadas, más que tratadas. Los estudios hasta la fecha no han demostrado claramente que la TARGA se asocie con disminución en los índices de infección por HPV ni con disminución en los índices de incidencia de displasia cervical, ni con mayores índices de regresión de la displasia cervical. Son de extrema importancia la observación cercana continua, por lo menos con una citología anual, y el tratamiento adecuado en caso de una LEIAG. En la medida en que las pacientes con infección por HIV y con sida viven más tiempo y de modo más saludable se podrían llegar a presentar entre ellas mayores índices de patología cervical.

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

La autora no manifiesta «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía completa, trabajos del autor y full text.

DetECCIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA INFANCIA Y ADULTEZ

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«El estudio de los trastornos del sueño y de la vigilia constituye una rama indiscutible de la medicina por la elevada incidencia de estos trastornos en la población en general, su morbilidad y sus importantes repercusiones sociolaborales.»



Entrevista exclusiva a

María Rosa Peraita Adrados

Médica especialista en Neurología

Institución: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat044/05712012a.htm

¿En qué consiste la metodología del estudio del sueño y en qué pacientes se realiza?

El estudio del sueño humano en el laboratorio se efectúa mediante la polisomnografía (PSG), que consiste en el registro simultáneo de diferentes variables fisiológicas: electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma de los músculos submentonianos, electrocardiograma y respiración (flujo aéreo nasobucal y esfuerzo toracoabdominal). Además, de acuerdo con el tipo de trastorno que presente el paciente, se pueden monitorizar otros parámetros como la temperatura rectal, la tensión arterial, los movimientos de las extremidades, los gases sanguíneos, la erección peneana, la reacción electrodérmica (sudoración), etc. El polisomnograma debe estar sincronizado digitalmente con un video para observar el comportamiento del paciente durante toda la noche y poder establecer una correlación electroclínica de cualquier evento. La PSG es la prueba diagnóstica concluyente en diversos trastornos del sueño, pero la exploración debe limitarse a aquellos pacientes en los que la indicación clínica lo aconseja, debido a su costo; también se puede realizar en el hospital o en el domicilio del paciente con un equipo portátil.

Este estudio se efectúa en pacientes a cualquier edad, desde recién nacidos hasta ancianos. Se indica cuando aparece la sospecha de una patología intrínseca del sueño, como la narcolepsia o algunos insomnios, o asociada al sueño, como trastornos respiratorios, epilepsias nocturnas, parasomnias, movimientos anormales, el síndrome de piernas inquietas (SPI), disfunción eréctil, el síndrome de la muerte súbita del lactante, etc. También se aconseja en pacientes con lesiones del sistema nervioso central, enfermedades psiquiátricas y metabólicas, entre otras.

¿Cuáles son las causas del insomnio crónico y en qué edades es más frecuente?

El insomnio crónico se debe a causas intrínsecas del organismo. La clasificación internacional de los trastornos del sueño distingue el insomnio psicofisiológico como aquel que asocia un factor de tensión somatizada y otro de condicionamiento desfavorable al sueño. Este tipo de insomnio se menciona en patología médica a partir de la utilización del tratamiento hipnótico. Los pacientes tienen un estado de alerta excesivo, por el cual se observa taquicardia, pequeñas contracciones musculares u otros signos en la PSG que confirman un alerta parcial durante el sueño. En la personalidad de estos enfermos se destacan rasgos de ansiedad y de depresión, son personas que tienden a interiorizar los conflictos, "a rumiarlos", con menor umbral al estrés y con tendencia a las quejas hipocondríacas. Este insomnio predomina en jóvenes y adultos.

Por otro lado, entre 5% y 10% de pacientes adultos se quejan de dormir muy poco o nada, lo que no se corresponde con los resultados objetivos de la PSG. Este grupo de pacientes tiene mala percepción del sueño y presenta pseudoinsomnio, o se trata de simuladores.

El insomnio idiopático es aquel que debuta en la infancia, y es, para algunos autores, discutible como entidad nosológica.

Por último, los insomnios orgánicos son los asociados a enfermedades psiquiátricas, neurológicas y somáticas. Numero-

sas enfermedades psiquiátricas se asocian a insomnio; por ejemplo, el 90% de los pacientes deprimidos duermen mal y en la depresión grave el paciente tampoco duerme durante el día. La ansiedad origina un 45% de insomnios de causa psiquiátrica y es más frecuente en la mujer en la edad media de la vida. También se asocian con insomnio la manía, la esquizofrenia, el trastorno de ansiedad y los trastornos de la alimentación, entre otros.

Los insomnios asociados con trastornos neurológicos se observan en enfermedades degenerativas cerebrales, demencias, enfermedad de Parkinson, insomnio fatal familiar, epilepsia y en la cefalea ligada al sueño. El insomnio traduce una disfunción de las estructuras activas del sueño o puede deberse a una patología psicósomática asociada a la enfermedad neurológica como el dolor, la dificultad respiratoria, la ansiedad por el déficit funcional, etcétera.

¿Qué tipos de trastornos del sueño son más frecuentes en la infancia?

En lactantes, las dificultades de conciliación de sueño y los despertares nocturnos prolongados se deben, principalmente, a hábitos de sueño y de alimentación inadecuados y a la interacción excesiva de los padres. Las parasomnias son muy frecuentes en la edad pediátrica, expresadas en movimientos rítmicos, terrores nocturnos, sonambulismo, enuresis, somniloquia, pesadillas, etc. Muchas veces debe hacerse un diagnóstico diferencial con una crisis epiléptica y para ello es necesario un registro de video polisomnográfico. Por otra parte, este registro nos puede revelar la causa de la parasomnia, que puede manifestarse por reflujo gastroesofágico, apnea, movimientos periódicos de las extremidades, etcétera. El síndrome de apnea obstructiva del sueño tiene una prevalencia entre 0.7% y 3% en escolares y la narcolepsia y el SPI son bastante infrecuentes.

¿A qué se debe el SPI y cuál es su tratamiento?

El síndrome de piernas inquietas, descrito por Ekbom en 1945, se reconoce hoy en día como una enfermedad familiar y su transmisión genética es autosómica dominante. Un estudio epidemiológico realizado en Canadá por el grupo de Montplaisir, muestra que el 15% de la población general presenta impaciencias musculares en las piernas de manera más o menos frecuente. En su forma secundaria, el SPI puede estar asociado a algunas enfermedades como la insuficiencia renal crónica en pacientes en hemodiálisis, la anemia ferropénica o megaloblástica, las neuropatías y mielopatías crónicas, la artritis reumatoidea y la amiloidosis primaria. Otras enfermedades que también se asocian al SPI pero en las cuales no se han efectuado estudios sistemáticos son la diabetes, la bronconeumopatía crónica obstructiva, la leucemia, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica, entre otras.

El tratamiento del SPI se ha modificado en forma considerable en los últimos años con la introducción de los fármacos dopaminérgicos y agonistas que resultan bastante eficaces. También se utilizan otros fármacos como las benzodiazepinas (clonazepam), los anticonvulsivos (gabapentina) y los opiáceos.

En pacientes con anemia ferropénica se instaura simultáneamente un tratamiento con hierro por vía oral o, incluso, intravenosa.

¿Qué es el síndrome de Kleine-Levin?

El síndrome de Kleine-Levin consiste en una hipersomnia recurrente asociada a trastornos alimentarios (hiperfagia), sexuales (desinhibición sexual) y psíquicos. La característica fundamental de este síndrome es que cursa en brotes y sus formas incompletas son las más frecuentes. Aparece en adolescentes de sexo masculino y su etiología es desconocida. Las hipótesis fisiopatológicas incluyen una disfunción hipotalámica y anomalías en el metabolismo de la dopamina y la serotonina. Los síntomas clínicos recurrentes, unidos a la edad de comienzo y a la existencia de factores infecciosos en su inicio sugieren una etiología autoinmune. Se ha descrito una variante en el sexo femenino, que consiste en una hipersomnia periódica asociada con la menstruación. En los periodos asintomáticos, la vigilia y el comportamiento de los pacientes son completamente normales. El diagnóstico es esencialmente clínico y los exámenes complementarios se realizan para descartar una hipersomnia recurrente de causa orgánica (tumores del tercer ventrículo, traumatismos craneoencefálicos, ictus) o psíquica (neurosis, depresión).

¿A qué se deben los trastornos del ritmo circadiano del sueño?

Los trastornos del ritmo circadiano son de dos tipos: en primer lugar, los debidos a factores extrínsecos como los cambios de turno de trabajo y el desfase horario (*jet lag*) causado por los vuelos. En segundo lugar, los debidos a factores intrínsecos como el síndrome de la fase de sueño adelantada en ancianos; el de la fase de sueño retrasada en adolescentes, que retardan progresivamente la hora de acostarse; el síndrome de no sincronización con las 24 horas, en ciegos de nacimiento o sujetos que pasan largos periodos de tiempo privados de la alternancia luz-oscuridad (astronautas, submarinistas) y, por último, el patrón de vigilia-sueño irregular en pacientes con demencia, encefalopatía connatal, etcétera.

Las hipótesis sobre la causa del avance y del retraso de fase son numerosas, tienen que ver con el ritmo circadiano de la temperatura corporal, con la secreción de la melatonina y también intervienen factores genéticos.

¿Cuál es el tratamiento para la cura del insomnio y qué fármacos se utilizan?

El tratamiento del insomnio debe ser individualizado y dirigido a su causa primaria. Se fundamenta en medidas higiénicas, técnicas de modificación de conducta, psicoterapia y, por último, en la administración de medicamentos. Habida cuenta de la diversidad de factores que contribuyen a la aparición del insomnio, el tratamiento más efectivo es el que combina adecuadamente todas estas medidas.

Los fármacos pueden utilizarse con una doble finalidad: por un lado, como tratamiento sintomático del insomnio en sentido estricto y, por otro, como tratamiento de un trastorno psiquiátrico en cuyo contexto el insomnio sea un síntoma destacado. En el primer caso se utilizan los hipnóticos en una única toma a la hora de acostarse. En el segundo caso, los medicamentos ansiolíticos, antidepresivos o neurolepticos se administran adecuando la dosis a la existencia del insomnio, suministrando toda –o casi toda– la dosis a la hora de acostarse.

Respecto de los hipnóticos, como principio fundamental conviene recordar que su toma durante algunos días o semanas es uno de los tratamientos del insomnio, y la toma de varios hipnóticos a dosis elevadas durante meses es una de sus causas. La prescripción de estos psicofármacos debe evitarse en pediatría y hacerse con mucha prudencia en la edad avanzada.

El hipnótico ideal sería aquel que posea las propiedades siguientes: inducción rápida del sueño, poder mantenerlo 7 u 8 horas, no alterar la estructura o "arquitectura" del sueño, no producir efectos residuales durante el día siguiente, causar poco o ningún grado de "insomnio de rebote" tras su supresión, no interactuar con otros medicamentos que deprimen el sistema nervioso central (SNC) y no provocar tolerancia ni dependencia.

¿Por qué cada vez hay más personas que presentan algún trastorno del sueño? ¿Existen diferencias entre las distintas latitudes o entre la población rural y urbana?

Los trastornos de sueño se incrementan, en parte, por una higiene del sueño deficiente, con reducción de las horas de sueño y horarios irregulares e inapropiados. Dormimos dos horas menos que a principios del siglo XX y esto se debe a la luz eléctrica, al trabajo en las fábricas (trabajo por turnos) y a la televisión. Además, el aumento del estrés de la vida cotidiana en Occidente o la suma de factores de riesgo para el síndrome de apnea del sueño, como el sobrepeso, el abuso del tabaco y del alcohol, la privación de sueño y los fármacos sedantes o hipnóticos que deprimen la respiración facilitan el incremento de estas patologías del sueño. Los estudios epidemiológicos realizados no muestran grandes diferencias entre distintas latitudes, tampoco entre poblaciones rurales o urbanas.

¿Cuál es el futuro del tratamiento de los trastornos del sueño?

En primer lugar, la prevención de los trastornos a cualquier edad con una higiene de sueño adecuada, que incluye limitar el tiempo pasado en la cama; utilizar la cama solamente para dormir y para la actividad sexual y evitar comer, leer, ver la televisión o escuchar la radio en ella; mantener un horario de sueño constante, levantándose todos los días a la misma hora; no prolongar las horas habituales de sueño durante el fin de semana; practicar ejercicio físico diario, siempre durante la mañana o a primera hora de la tarde; procurar un ambiente confortable en el dormitorio, sin ruido y sin temperaturas extremas; conservar horarios de comidas regulares y apropiados; abstenerse del consumo de drogas y estimulantes, como la cafeína, la nicotina, el alcohol, etc. y de medicamentos que provoquen insomnio; evitar la "rumiación" de los problemas al acostarse y no dormir siestas durante el día para consolidar el sueño a la noche. Esta última medida debe ser más flexible en pacientes ancianos.

Sin lugar a dudas, la terapia cognitivo-conductual del insomnio, desarrollada por psicólogos norteamericanos, supone una revolución en el tratamiento del insomnio crónico tanto en el adulto, como en el niño y el adolescente. Además, se están investigando nuevos hipnóticos y antidepresivos para su tratamiento.

En el síndrome de apnea del sueño, además de la presión positiva continua en la vía aérea superior a través de la mascarilla nasal, se desarrollan dispositivos intraorales de avance mandibular en el adulto y prótesis ortodóncicas en niños, con buenos resultados. Por otro lado, los fármacos dopaminérgicos demuestran su eficacia en pacientes con SPL. También se estudian series de pacientes con trastornos del ritmo circadiano y la eficacia de terapias como la melatonina, la fototerapia (con luz intensa) y la cronoterapia.

Finalmente, se sintetizó el neuropéptido hipocretina/orexina y se investiga en animales narcolépticos (ratón transgénico y perros) para poder administrarlo en el hombre. Por el momento, se ha visto que las hipocretinas no se distribuyen con facilidad en el SNC pero podrían ser muy eficaces para el control de los accesos de sueño irresistibles en el enfermo narcoléptico.



Desarrollo y evaluación de la aptitud clínica en médicos familiares

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a



José Alberto García Mangas

Médico Coordinador de programas de evaluación

Institución: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Página del autor: www.sicisalud.com/dato/dat043/05419000a.htm

¿Podría resumir el propósito del estudio que usted llevó a cabo?

La idea de fondo de llevar a cabo el estudio se centró en cuestionar los alcances y limitaciones del proceso educativo bajo la perspectiva teórica dominante y la influencia del medio ambiente como indicador indirecto en el aprendizaje de los alumnos con el propósito de buscar alternativas más promisorias. Interesó valorar la habilidad clínica de los residentes cuando se les solicita resolver problemas clínicos frecuentes de su práctica, en donde lo relevante es el criterio propio y el manejo individualizado del paciente en la solución de un caso real en particular.

¿Cuál fue la motivación para realizar la investigación?

La calidad de los servicios médicos ha ido perdiendo dos elementos fundamentales de la tradición en medicina. La tradición clínica, que es la que hace distinto al médico de otro profesional, y la deontología médica, que tiene ya más de 24 siglos. Pienso que se han ido deteriorando en aras de la tecnología. En este caso preocupó recuperar, con los casos clínicos reales, la propedéutica y la semiología, en donde el paciente es diabético, hipertenso y tiene osteoartritis, por mencionar algún ejemplo, es decir orientado al padecer y así el residente lo tiene que resolver. Esta situación es poco frecuente en la evaluación en medicina.

¿Cuál fue la población estudiada?

Al ser un estudio longitudinal se examinó a la misma población, al inicio de la residencia y al término. Se estudiaron por censo 298 residentes cuando estaban en primero y 191 de esos mismos alumnos cuando estaban en tercer año de la especialidad de medicina familiar. La población en estudio se redujo debido a que en México los residentes de tercer año tienen que hacer servicio social durante 6 meses y se distribuyen a lo largo de todo el país, razón por la cual nos fue imposible contar con toda la población para el estudio.

¿Cuáles fueron los criterios de inclusión y exclusión?

Los criterios de inclusión especificaban que debían ser residentes de tercer año de medicina familiar, adscritos en 2002 a las 19 unidades sedes de la residencia, que hubieran iniciado el curso y realizado el examen que se aplicó en 1999, cuando estaban en primer año. Dado que la pretensión era tener censo nos interesaba que todos quedaran incluidos, a excepción de aquellos residentes que se negaran a participar en el estudio o que por alguna razón no estuvieran en el momento del examen, por ejemplo por enfermedad.

¿Cómo midieron el desarrollo de la aptitud clínica en los residentes?

Inicialmente se elaboró una escala que permite observar los distintos matices, que van desde el profano o respuestas esperadas por azar hasta una aptitud clínica muy refinada. Interesó valorar el avance de la aptitud clínica a través del tiempo (el desarrollo), en este caso durante casi tres años. Para lograrlo se realizaron dos mediciones: una inicial y otra final tres años después; comparar los resultados obtenidos en primer año con los efectos que los mismos alumnos obtuvieron en el tercer año con el mismo examen nos permitió ponderar el grado de desarrollo alcanzado durante todo la residencia; cabe aclarar que este tipo de instrumento no mide interrogatorio, exploración ni relación médico paciente, para ello se requiere otro tipo de instrumentos de medición.

¿Cómo define usted la "aptitud clínica"?

En principio considero que la habilidad para resolver problemas clínicos nunca está acabada, siempre hay nuevas cosas que aprender en la medicina y con los pacientes. La aptitud clínica se puede ver como la capacidad en la solución de situaciones clínicas problemáticas. También se puede entender como el estudio ordenado de las diversas manifestaciones de enfermedad con el propósito de precisar un diagnóstico, aplicar un tratamiento, establecer un pronóstico e instituir medidas preventivas y de interconsulta con otros colegas para la atención apropiada de un paciente en particular.

¿Cuál es la importancia de evaluar dicha "aptitud clínica"?

Este tipo de evaluación permite medir lo que el médico ha llegado a ser, como clínico, en la solución de casos y la influencia del tiempo para afinar dicha habilidad, su criterio personal en la solución de casos, el manejo individualizado, permite indagar qué y cómo es la práctica clínica del médico, en oposición a un quehacer rutinario que degrada la aptitud. Permite la reflexión de sustentante, la autoevaluación y produce un fenómeno muy importante de autocrítica. Este tipo de evaluación va a permitir en el tiempo tener indicadores pronósticos que nos faciliten predecir el desempeño de un médico.

¿Cuáles fueron los resultados obtenidos?

Cuando se evalúa en profundidad el quehacer del médico, y no a través de preguntas de opción múltiple, frecuentemente desconectadas del paciente y más lejanamente del padecer del enfermo, obtenidas de libro o, peor aun, cuando el profesor las inventa buscando más confundir al alumno que entender sus limitaciones y el grado de desarrollo que ha alcanzado; sucede porque, normalmente, interesa el cúmulo de información que el alumno recupera de la memoria, en este tipo de evaluación importa poco qué hace y cómo hace en la atención de pacientes, los resultados son, como en el presente caso, muy limitados, desde la perspectiva educativa y también de la clínica aún cuando la p es estadísticamente significativa. Existen indicios en otras especialidades –como medicina interna y pediatría– de que los resultados son muy semejantes cuando se exploran con exámenes similares.

¿Cómo cree usted que podría mejorarse la situación?

A partir de una perspectiva educativa distinta de la prevaleciente, en la que se delinee una visión crítica de la educación con una perspectiva epistemológica y participativa. Desarrollando habilidades de lectura crítica: de escritos teóricos y de investigación factual; investigando los alcances y limitaciones del acto educativo; desarrollando habilidades prácticas como la aptitud clínica. Otras acciones a considerar son, en principio, mejorar las condiciones del ambiente teniendo en cuenta que la docencia no es una profesión simplemente técnica sino fundamentalmente humanística: el modelo de docente erudito pero insensible, instruido pero inhumano, técnicamente hábil pero desprovisto de virtudes morales, resulta tan dañino como el ignorante o el torpe. Para lograr la mejoría los docentes han de contar con distintos atributos: tener formación docente; fomentar la reflexión, la crítica y la autocrítica de sus alumnos, que los debe conducir a cobrar conciencia de quiénes son y en qué mundo viven; investigar los alcances de las acciones emprendidas que faciliten entender el contexto, el papel de la escuela, el proceso educativo, los alcances y las limitaciones de los alumnos a fin de que pueda reorientar continuamente su actividad docente y facilitar que el alumno termine satisfactoriamente el acto educativo. El docente, para lograr avanzar, debe considerar los distintos atributos de los alumnos: ellos pueden dirigir su destino (son adultos); la libertad surge cuando el alumno establece las metas de su vida académica (ya sabe algo de la medicina); el educando adquiere responsabilidad al realizar sus propias elecciones de acuerdo con sus propias necesidades, expectativas y logros (libertad de elección); el alumno profundiza al cuestionar qué hace y cómo hace en la atención de pacientes, al cuestionar el conocimiento establecido (didáctica crítica) y al indagar lo pertinente para superar su práctica. Reconocer que el alumno vive en condiciones biológicas, psicológicas y sociales que favorecen u obstaculizan su desarrollo académico (condición humana); la motivación surge a través de la tarea, de la determinación y realización a partir de que el acto educativo tenga sentido para su vida; el desarrollo de la aptitud clínica es un camino interminable que sin principios éticos resulta algo más que falaz.



Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

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

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

Enfermedad de Chagas: los receptores solubles como reguladores del factor de necrosis tumoral

Edgardo Moretti y Beatriz Basso, Columnistas Expertos de SIIC
Institución: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba y Departamento Diagnóstico y Tratamiento, Servicio Nacional de Chagas, Córdoba, Argentina

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) actúa sobre las células blanco a través de sus receptores TNFR1 (o p55) y TNFR2 (p75), cuyas formas solubles (TNFRs) son capaces de unirse al TNF α con alta afinidad. En este trabajo se efectúa una breve revisión acerca del posible papel del equilibrio TNF α /TNFRs en la enfermedad de Chagas experimental, y se presentan los resultados de un estudio en niños chagásicos. En el modelo experimental, los ratones susceptibles a la infección por *T. cruzi* tuvieron, en el período agudo, valores séricos de TNF α , medidos por ELISA, marcadamente aumentados respecto de ratones resistentes. En cambio estos últimos mostraron un gran exceso de receptor libre, determinado por la relación molar p55/TNF y p75/TNF. En animales infectados y tratados con benznidazol, el perfil fue idéntico al de ratones no infectados. En niños chagásicos se observó un discreto incremento de TNF α , en tanto ambos receptores estuvieron significativamente elevados, así como la relación p55/TNF y p75/TNF. Estos resultados sugieren que en enfermedad de Chagas experimental y humana, el equilibrio entre TNF α y TNFRs puede tener un papel importante en la resolución de la infección, posiblemente por neutralización de los efectos deletéreos del TNF α a nivel sistémico mediada por sus receptores solubles.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/142.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Freqüência de *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp* e *Gardnerella vaginalis* em citologias cérvico-vaginais



Sheila Jorge Adad, Columnista Experta de SIIC
Institución: Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brasil

Objetivo: Verificar a freqüência dos principais agentes causadores de vaginite –*Trichomonas vaginalis*, *Candida sp* e *Gardnerella vaginalis*– em cinco diferentes décadas. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo em 30 508 citologias cérvico-vaginais realizadas no Serviço de Citopatologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, durante os anos de 1968, 1978, 1988, 1998 e 2003. **Resultados:** Em 1968 diagnosticou-se infecção por *Trichomonas vaginalis* em 10% das citologias e *Candida sp* em 0.5%. Em 1978 diagnosticou-se *Candida sp* em 5.1% dos exames e tricomoníase em 17.3%. Em 1988, 19.8% das mulheres possuíam alterações citológicas compatíveis com infecção por *Gardnerella*, sendo o agente mais freqüente neste ano; na década seguinte a freqüência de *Gardnerella* diminuiu para 15.9%, caindo para 14% em 2003. No ano de 1998, a candidíase foi a infecção mais freqüente (22.5%), diminuindo para 13.9% em 2003. **Conclusão:** Houve uma diminuição na freqüência de infecção cérvico-vaginal por *Trichomonas vaginalis*. Todas as infecções foram mais freqüentes nas pacientes abaixo de 20 anos, em todas as décadas e, ao contrário, menos freqüentes em pacientes com 50 anos ou mais.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/143.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

La terapia con aerosoles en el asma bronquial



Sunita Sharma, Columnista Experta de SIIC
Institución: Indira Gandhi Medical College and Mayo Hospital, Nagpur, India

La administración de medicamentos en aerosol es la vía lógica en el tratamiento del asma debido a que la llegada de la droga a la pequeña vía aérea es máxima y los efectos sistémicos no deseados disminuyen al mínimo. Actualmente, la mayoría de las drogas que se utilizan para el manejo del asma están formuladas en aerosol y existen distintos sistemas de administración que dirigen la medicación al paciente, como nebulizadores, inhaladores con dosis medida con espaciador o sin éste, inhaladores de polvo. Aun así es difícil determinar con exactitud a qué lugar del pulmón debe dirigirse la medicación y cuál es el sistema de administración más efectivo. Con el propósito de superar las desventajas de los sistemas de administración en aerosol, se introducen nuevos sistemas. La selección del sistema depende de muchos factores entre los que se incluyen: la edad del paciente, la habilidad para cooperar, la gravedad del asma entre otros. Mientras los estudios demuestran las ventajas de un dispositivo en relación con otro, los expertos recomiendan que la técnica de inhalación es más importante que el dispositivo en sí mismo. Esta revisión ilustra acerca de los diferentes sistemas de administración de aerosoles, sus ventajas y desventajas y ofrece una guía para la selección del sistema de administración más adecuado.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/144.htm
Extensión aproximada: 11 páginas



Haplotipos HLA de riesgo en la enfermedad celíaca



María A. Ramos Arroyo, Columnista Experta de SIIC
Institución: Hospital Virgen del Camino. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Pamplona, España

Los genes HLA-DQ constituyen los factores genéticos de mayor susceptibilidad para padecer enfermedad celíaca (EC). Pero no todos los genotipos DQ representan el mismo riesgo y, muy probablemente, existen otros genes con importante influencia en la patogénesis de esta enfermedad. El presente estudio analiza los haplotipos DQB1 y DRB1 en la población celíaca de Navarra (España) y estudia el posible efecto del polimorfismo de la región reguladora 5' del gen HSP70-1 como factor adicional de susceptibilidad. Nuestros resultados demuestran que los heterocigotos compuestos DQB1*02-DRB1*03/DQB1*02-DRB1*07 y los homocigotos DQB1*02-DRB1*03 tienen riesgo significativamente superior (OR = 8.23 y OR = 22.0, respectivamente) en relación con los portadores heterocigotos (OR = 1.88), datos que soportan la hipótesis del efecto dosis de DQ2 en el desarrollo de la EC. Además, el alelo HSP70-1*C en heterocigosis y homocigosis, representa un riesgo 2 y 4 veces superior, respectivamente, en los no portadores de los haplotipos de riesgo (DQ2-DR3/DQ2-DR3 y DQ2-DR3/DQ2-DR7). Esta misma tendencia se observa entre los portadores de esos haplotipos, si bien no llega a ser estadísticamente significativa. Estos resultados indican que el alelo C de la HSP70-1 forma parte del haplotipo de riesgo en nuestra población y constituye un factor de susceptibilidad adicional de padecer EC.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/145.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Uso prolongado de sildenafil



Culley C. Carson III, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of North Carolina,
Chapel Hill, EE.UU.

El citrato de sildenafil, la primera medicación por vía oral aprobada a nivel internacional y ampliamente utilizada para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE), revolucionó la terapéutica de esta patología desde que se introdujo, en 1998. Este inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) es selectivo para el músculo liso del cuerpo cavernoso y facilita la función eréctil. Su eficacia, seguridad y resultados clínicos han sido estudiados ampliamente para un amplio espectro de etiologías y gravedades de la DE. Más de veinte millones de hombres han sido tratados en el mundo con esta droga, con resultados excelentes, incluso en grupos de pacientes difíciles de tratar como los diabéticos sin buen control glucémico, los que presentan lesiones de la médula espinal y los sometidos a prostatectomía radical. Al igual que con otros inhibidores de la PDE5, el citrato de sildenafil está contraindicado en pacientes que reciben nitratos debido a enfermedad cardíaca y es seguro y efectivo en personas con trastornos cardiovasculares que no reciben este tipo de drogas, como en los que se emplean regímenes con múltiples drogas para el manejo de la hipertensión, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros agentes empleados para los trastornos cardiovasculares y en los diabéticos. La efectividad del sildenafil en pacientes que lo reciben por hasta cinco años ha sido demostrada, con eficacia y seguridad continua, sin indicios de pérdida de efectividad o de taquifilaxia.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/146.htm
Extensión aproximada: 11 páginas



Uso de anticoncepción antes y después del aborto terapéutico



Felicity Goodyear-Smith, Columnista Experta de SIIC
Institución: Department of General Practice & Primary Health Care School of
Population Health Faculty of Medical & Health Sciences University of
Auckland, Auckland, Nueva Zelanda

Se comparó el uso de anticonceptivos, antes y después de un aborto terapéutico, en 1995, 1999 y 2002 en una clínica de Nueva Zelanda, mediante una revisión de casos consecutivos, anónimos y retrospectivos, de mujeres que concurrieron para la terminación de su embarazo. En 1999 se halló que la interrupción de los anticonceptivos orales en respuesta a los temores surgidos de la publicidad respecto de su vinculación con el tromboembolismo venoso fue del 9.5%. Casi el 50% de las usuarias de píldoras combinadas informaron que su embarazo se había producido por la suspensión del tratamiento, derivada del temor causado por los medios al sugerir que esos productos conllevaban riesgos para la salud, especialmente de "trombosis". Estas mujeres que suspendieron el tratamiento tenían significativamente menos factores de riesgo identificados de tromboembolismo venoso que las usuarias de píldoras que no lo habían interrumpido por ese motivo. Los datos de 2002 indicaron la significativa declinación del uso de anticonceptivos preconceptionales y el aumento de la elección del condón luego de la terminación del embarazo. Esto fue así principalmente por el creciente número de mujeres asiáticas que solicitaban el aborto. En 2002, 97% de las mujeres asiáticas no utilizaron anticonceptivos o sólo utilizaron condones antes de la concepción, y 62% eligieron condones o abstinencia luego de la terminación del embarazo. Los anticonceptivos orales fueron utilizados significativamente menos por las mujeres asiáticas que por las europeas antes del aborto (2.2% contra 31%; $p = 0.0002$) y luego de éste (23.5% contra 46%; $p = 0.00006$). Otros grupos étnicos mostraron pequeños cambios respecto del uso de anticonceptivos a lo largo del periodo de estudio.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/147.htm
Extensión aproximada: 13 páginas

Ecografía Doppler color epicárdica intraoperatoria



Rune Haaverstad, Columnista Experto de SIIC
Institución: Department of Cardiothoracic Surgery, Trondheim
University Hospital and Norwegian University of Science and Technology,
Trondheim, Noruega

Durante las últimas décadas, en estudios clínicos y experimentales se probaron diferentes dispositivos para la visualización ecocardiográfica intraoperatoria de las arterias coronarias y de la anastomosis de los injertos, sin lograr amplia aceptación debido a sus muchas limitaciones técnicas. Nosotros participamos en el desarrollo y la evaluación clínica de un nuevo transductor de matriz lineal de 10 MHz GE Vingmed especialmente diseñado para el barrido ultrasónico vascular del epicardio durante la cirugía coronaria. En este trabajo presentamos un resumen de nuestra experiencia clínica con las imágenes epicárdicas, centrándonos en lo siguiente: 1) detección y graduación de las estenosis de las arterias coronarias, incluyendo la correlación entre la angiografía coronaria y el ultrasonido intraoperatorio epicárdico; 2) evaluación Doppler color de la arteria mamaria interna izquierda (AMII) hasta la anastomosis de la coronaria descendente anterior izquierda (DA) en cirugía de revascularización miocárdica (CRM) sin circulación extracorpórea (CEC); 3) correlación de la ecografía Doppler color de las anastomosis AMII-DA durante la CRM sin CEC versus la evaluación angiográfica realizada a los 8 meses de seguimiento. El rastreo del epicardio por ultrasonido mediante un nuevo transductor de 10 MHz permitió la visualización satisfactoria de las estenosis coronarias y de las anastomosis distales al injerto. Las lesiones proximales, los vasos intramiocárdicos profundos, la tortuosidad de los vasos y las calcificaciones extensas pueden limitar la calidad de las imágenes. La visualización en tiempo real de las anastomosis del injerto distal permite al cirujano llevar a cabo mediciones precisas de los componentes de las anastomosis, logrando que la CRM se realice de manera más refinada. Esto puede mejorar aun más el pronóstico a largo plazo y la calidad de vida de los pacientes que se someten a esta intervención. El barrido ecográfico epicárdico debería ser empleado particularmente para la evaluación de la anastomosis AMII-DA cuando se va a realizar CRM sin CEC.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/148.htm
Extensión aproximada: 11 páginas



Epidemiología de la gonorrea con relación a las minorías étnicas



Satyajit Das, Columnista Experto de SIIC
Institución: University Hospitals Coventry & Warwickshire,
Coventry, Reino Unido

Las fuerzas, demográficas, culturales y económicas –dinámicamente cambiantes– subyacen a las conductas sexuales que determinan directamente la diseminación de las enfermedades de transmisión sexual (ETS). La incidencia de ETS se encuentra en aumento, aun en los países con beneficios sociales y económicos sólidos e infraestructura de servicios de salud. La incidencia de las enfermedades difiere entre los grupos étnicos que muestran conductas sociales y culturales diferentes. Diversos estudios investigaron el papel de diferentes factores de riesgo en la transmisión de la gonorrea en distintos países. Esta reseña analiza la incidencia de gonorrea en diferentes países y poblaciones y la interacción entre los diversos factores de riesgo.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/149.htm
Extensión aproximada: 10 páginas



Utilidad de un algoritmo diagnóstico para el control de la leishmaniasis cutánea americana



Carlos Alberto Rojas Arbeláez, Columnista Experta de SIIC
Institución: Universidad de Antioquia,
Medellín, Colombia

El suministro del tratamiento para leishmaniasis cutánea americana (LC) en Colombia está condicionado a la confirmación de la enfermedad por parte del laboratorio. Sin embargo, la mayoría de las personas con LC no tienen acceso a estas pruebas y nunca son tratadas, por lo que queda expuestas al riesgo de desarrollar formas crónicas y desfigurantes de la enfermedad. Dadas las características epidemiológicas que predominan en la transmisión de LC en Colombia, el diagnóstico y tratamiento de los casos son las únicas medidas recomendadas para el control de la enfermedad. Con el fin de validar la utilidad del diagnóstico clínico para LC se desarrollaron reglas de predicción utilizando principalmente información de las características clínicas e históricas de la enfermedad. Pese al gran interés generado en la comunidad científica, estos desarrollos no produjeron un cambio en la forma de confirmar la enfermedad y asignar tratamiento en el país. Los objetivos de esta comunicación son: discutir las razones por las que la aceptación del diagnóstico clínico para LC en Colombia sigue siendo poca, comentar sobre futuras direcciones en la validación del diagnóstico clínico y discutir las consecuencias que tendría un programa de control para LC basado en un algoritmo diagnóstico.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/150.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

Tratamiento del cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos: ensayo aleatorizado

Fabrina Elsa Bologna, Columnista Experta de SIIC
Institución: International Breast Cancer Study Group (IBCSG),
Berna, Suiza

Antecedentes: En diciembre de 2003, el *International Breast Cancer Study Group*, (IBCSG) informó los resultados de un ensayo aleatorizado (*Trial VIII*) en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas con cáncer de mama y ganglios linfáticos negativos que investigó la quimioterapia secuencial y la ablación química del ovario (goserelín) en comparación con cualquiera de las modalidades solas. **Pacientes y métodos:** Desde marzo de 1990 y hasta octubre de 1999, se aleatorizaron 1 063 pacientes para recibir goserelín por 24 meses (n = 346), 6 cursos de CMF-clásico (ciclofosfamida oral, metotrexato, 5-fluorouracilo) (n = 360), o 6 ciclos de CMF seguidos por 18 meses de goserelín (CMF-goserelín; n = 357). El promedio del seguimiento fue de 7 años, y el resultado primario evaluado fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE). **Resultados:** Las pacientes con tumores con receptores para estrógenos (RE) negativos lograron mejor SLE si fueron tratadas con CMF (SLE a 5 años para CMF y CMF-goserelín = 84% y 88% respectivamente contra 73% para goserelín solo). Para aquellas participantes con RE positivos, el goserelín administrado como única terapéutica arrojó resultados similares a los regímenes con quimioterapia (SLE a 5 años para goserelín solo y para CMF 81%, y para CMF + goserelín, 86%). **Conclusiones:** Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama RE negativo y ganglios linfáticos negativos deberían recibir quimioterapia adyuvante. Para las pacientes que presentan tumores RE positivos, debería estudiarse con mayor profundidad la combinación de quimioterapia con supresión de la función ovárica u otros agentes endocrinos y el uso de terapia endocrina sola.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/151.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Esquistosomose hepatoesplénica: aspectos ao US-Doppler

Giovanni Guido Cerri, Columnista Experto de SIIC
Institución: Instituto de Radiología da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil

As esquistosomoses se constituem em um grave problema de saúde pública em várias regiões do mundo, tais como a América do Sul, Caribe, África e Oriente Médio. Estima-se que haja 8 a 12 milhões de indivíduos infectados pelo *Schistosoma mansoni* no Brasil o que o torna entre as mais importantes áreas de prevalência desta infecção. A forma hepatoesplénica é a mais prevalente, mas a esquistosomose mansônica pode comprometer outros órgãos: os rins (glomerulonefrite); o pâncreas (alterações funcionais exócrinas); os pulmões (hipertensão pulmonar, shunts hepatopulmonares) e medula espinhal (meningite). O US-Doppler tem sido aplicado em uma série de estudos epidemiológicos de campo, em regiões de alta prevalência da esquistosomose hepato-esplénica. O diagnóstico precoce permite o tratamento e evita as complicações futuras. Os achados diagnósticos que identificam a doença são característicos e incluem a fibrose periportal e perivesicular, atrofia do lobo direito, hipertrofia do lobo esquerdo e esplenomegalia. Nas formas associadas as hepatites virais deve-se descartar a possibilidade do hepatocarcinoma. A ascite, pouco freqüente nas formas "puras" da esquistosomose pode complicar o quadro clínico nos casos associados a outras hepatopatias. O objetivo deste trabalho é revisar os critérios da esquistosomose ao Ultra-som Doppler e os aspectos diferenciais com outras causas de hipertensão portal.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/152.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

Escherichia coli enteroagregativa, su importancia como agente causante de diarrea infantil



María Elena Rüttler, Columnista Experta de SIIC
Institución: Departamento de Morfofisiología, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

Escherichia coli enteroagregativa (EAEC) se reconoce cada vez con mayor frecuencia como causa de diarrea en niños. El método de referencia es la comprobación del patrón típico agregativo en el ensayo de adherencia en células HEP-2 en cultivo. El fenotipo agregativo está asociado con factores de virulencia fimbriales (AAF/I y AAF/II) y citotoxinas (EAST1 y Pet). Este estudio estuvo orientado a evaluar la utilidad de PCR como herramienta para el diagnóstico de EAEC, comparando los resultados con los obtenidos a través de la prueba de referencia y a informar sobre la importancia de este agente patógeno en la población estudiada. Se estudiaron 87 cepas de *E. coli* clasificadas serológicamente como EPEC aisladas de niños menores de 2 años, con diarrea aguda, atendidos en el Hospital Materno Infantil Dr. Humberto Notti, de Mendoza. Se realizó ensayo de adherencia y PCR para los genes de AAF/I y EAST1. La sensibilidad fue de 94.4% y la especificidad del 78.26%. De acuerdo con estos resultados la técnica de PCR puede utilizarse como prueba de tamizaje. Dentro de la población estudiada se estima que la prevalencia de EAEC fue de 3%. Teniendo en cuenta la importancia de EAEC como patógeno emergente, se sugiere la implementación del diagnóstico diferencial por PCR y su posterior confirmación por el método de referencia.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/135/153.htm
Extensión aproximada: 17 páginas

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

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

Carcinomas colorrectales resecables y mucosa normal adyacente

José Fernández*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Cancer Investigation 22(6)878, 2004

Gijón, España (especial para SIIC):

CD44s (isoforma estándar) es una molécula de adhesión perteneciente a la familia de proteínas de unión al ácido hialurónico. Se expresa generalmente en todos los tejidos. En tumores malignos se vio que CD44s actúa como molécula asociada a metástasis, con múltiples funciones, tales como: adhesión célula-célula, célula-matriz extracelular, migración celular, presentación de factores de crecimiento y citocinas. En el epitelio del colon normal esta molécula es expresada por las células en división de las criptas colónicas, está ausente en el epitelio no proliferativo de la superficie luminal y criptas de la superficie. Recientemente, utilizando técnica inmunohistoquímica se describió que la expresión de CD44s se incrementa progresivamente siguiendo la secuencia mucosa normal-adenoma-carcinoma, así como que un incremento en su expresión en el tejido neoplásico y en células normales de la mucosa adyacente no neoplásica de pacientes con cáncer colorrectal tiene importancia pronóstica. Por todo ello, en este trabajo evaluamos los niveles de CD44s (determinados por ELISA) en un grupo de muestras de tumores primarios y mucosa no neoplásica adyacente de pacientes con cáncer colorrectal, su posible relación con parámetros clinicopatológicos del tumor y su posible valor pronóstico. Observamos amplia variabilidad en los niveles de esta glucoproteína transmembrana, tanto en el tejido tumoral como en la mucosa adyacente no neoplásica, lo cual puede ser consecuencia de la heterogeneidad biológica de estos tumores y del estado fisiológico de la mucosa. Los resultados indican una relación significativamente positiva entre los niveles de CD44s en muestras de mucosa no neoplásica, así como tumorales con la fracción de células en fase S. A pesar de que los niveles de CD44s fueron



significativamente más elevados en el tejido tumoral que en la mucosa normal adyacente, sólo los niveles de CD44s elevados en la mucosa normal adyacente estuvieron significativamente asociados con peor pronóstico. Ello parece indicar que las concentraciones de CD44s en la mucosa del colon no neoplásico adyacente a los tumores influyen en el comportamiento biológico de éstos. Así pues, los niveles de CD44s, junto con otros datos clinicopatológicos del paciente y sus tumores, pueden proporcionar información pronóstica útil. No obstante, serán necesarias más investigaciones para precisar el papel biológico de las isoformas de

CD44 en el cáncer colorrectal, así como su posible valor como nueva diana terapéutica.

JF

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05714024.htm

La edición en papel de *Cancer Investigation* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en Adis International, BioSciences Information Service of Biological Abstracts (BIOSIS), Chemical Abstracts, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, Environment Abstracts, Health & Safety Science Abstracts, Index Medicus/MEDLINE, INIST-Pascal/CNRS, Leeds Medical Information, Referativnyi Zhurnal/Russian Academy of Sciences, Reference Update, Research Alert, Science Citation Index Expanded (SCIE) y SIIC Data Bases.

[www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_C.htm#Cancer Investigation](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_C.htm#Cancer%20Investigation)

*JF se desempeña en el Hospital Central de Asturias, Oviedo, España.

Estudio a doble ciego y aleatorizado para valorar la duración óptima de la terapia con doxiciclina para la brucelosis

Javier Solera Santos*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Clinical Infectious Diseases 39 (12)1776-1782, 2004

Albacete, España (especial para SIIC):

La duración óptima del tratamiento antibiótico en pacientes con brucelosis es incierta, incluso para la forma de presentación aguda más frecuente, que es la brucelosis no complicada o sin enfermedad focal. Tradicionalmente, el tratamiento con una tetraciclina durante 30 a 45 días combinado con una terapia de 7 a 21 días de aminoglucósidos (estreptomina o gentamicina) es el recomendado para brucelosis sintomática sin enfermedad focal, y los períodos largos (6 a 52 semanas) son recomendados si presentan endocarditis, espondilitis o neurobrucelosis. La duración óptima de la administración de doxiciclina dentro del esquema terapéutico doxiciclina-gentamicina no ha sido estudiada a través de un ensayo comparativo; nosotros realizamos un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado, para comparar tratamientos de 30 días y 45 días de doxiciclina combinados con 7 días de gentamicina intramuscular. Noventa días después de empezar la terapia, el porcentaje de pacientes con recidiva fue significativamente mayor en el grupo de 30 días que en el grupo de 45 días (12.33% vs. 1.37%; riesgo relativo, 9.00; 95% IC, 1.17 a 69.2; p = 0.017). Este estudio tiene varias consecuencias prácticas. Aunque



la duración óptima y la combinación de la terapia para el tratamiento de la brucelosis aguda permanecen sin resolver, se puede establecer que los tratamientos largos con doxiciclina reducen la incidencia de recidiva (incluso en el primer o segundo mes después del final del tratamiento) y no parecen incrementar los efectos adversos. Esta ventaja tiene especial importancia en áreas donde la atención médica está limitada, haciendo las recidivas precoces potencialmente más difíciles o más costosas de tratar

JSS

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05714022.htm

La edición en papel de ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. La revista es indizada en SIIC Data Bases.

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

*JSS se desempeña en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

Como diagnosticar e tratar a síndrome de Guillain-Barré

Carlos Michell Tórrés Santos*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Revista Brasileira de Medicina* 61(10):637-643, 2004

Aracaju, Brasil (*especial para SIIC*):

Desde o início do século XIX, pelo escasso conhecimento sobre o sistema nervoso periférico, não se sabia muito sobre o quadro de enrijecimento associado a uma fraqueza que evoluía por um período curto, seguindo de uma recuperação espontânea.¹ No final do século XIX, Georges Charles Guillain e Jean-Alexandre Barré estudaram o caso de dois soldados que haviam regressado paráliticos e que posteriormente se recuperaram da afecção.¹⁻⁴ Daí então, Guillain e Barré juntamente com Strohl fizeram estudos eletrofisiológicos sobre este transtorno relatando um aumento da concentração de proteína cefalorraquidiana sem elevação do número de células. Este descobrimento foi considerado muito importante para a época, auxiliando na diferenciação da sífilis, tuberculose, neuropatias e poliomielite.¹⁻⁴

A síndrome de Guillain-Barré (SGB) atualmente é definida como uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda⁵⁻¹⁰ com transtorno desmielinizante dos nervos periféricos, do tipo monofásico que apresenta regressão espontânea,^{2,11} sendo uma enfermidade auto-imune^{12,13} desencadeada por uma infecção viral ou bacteriana caracterizando-se por apresentar paralisia flácida associada à arreflexia, transtornos sensoriais variados e elevação das proteínas do LCR.¹⁴

A incidência global anual desta patologia é de 1.7:100 000, menor nos menores de 18 anos (0.8:100 000) e maior nos maiores de 60 anos (2:100 000) 15. Apesar de apresentar-se em qualquer idade, possui um pico de maior incidência entre a quinta e a oitava década de vida,¹¹ sendo mais frequente em homens (2.3:100 000) do que em mulheres (1.2:100 000), bem como em sujeitos de raça branca.^{11,16,17} Não há vínculo nenhum com fatores do tipo ocupacional ou hereditário, embora pareça haver associação com certas vacinas, infecções virais ou enterites causadas por *Campylobacter jejuni*.^{4,7,11,15,18}



Os sinais clínicos podem aparecer de formas variadas, tanto do ponto de vista semiológico quanto da gravidade da afecção e de sua evolução. O transtorno clássico é dado, habitualmente, por uma polineuropatia motora ascendente, precedida de sintomatologia sensitiva e subjetiva, que por sua vez é acompanhada de arreflexia e dor nos membros inferiores e costas, mantendo preservadas as funções esfinterianas de um modo geral.^{19,20}

A evolução da SGB é melhor na criança e em geral as seqüelas são leves e representadas através de fraqueza distal dos membros inferiores, pés cavos e tremor das mãos. A debilidade poderá persistir por vários anos, influenciando em uma diminuição na velocidade de condução nervosa e na amplitude do potencial motor distal.^{11,21} A maior afecção clínica, definida através do grau de lesão axonal e não da intensidade desmielinização, constitui o fator de pior prognóstico,²² no entanto, nem todos os autores afirmam que a forma axonal das crianças evolui de modo menos satisfatório.²³⁻²⁵ É evidente a importância de uma terapêutica holística e precoce acerca do paciente portador da SGB para que, mesmo sabendo que esta patologia possui regressão espontânea, haja uma aceleração e uma potencialização da reabilitação do paciente, minimizando assim suas seqüelas.

CMTS

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05714027.htm

La edición en papel de *Revista Brasileira de Medicina* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. La revista es indizada en SIIC Data Bases. www.siicsalud.com/lmr/articlavet.htm

*CMTS se desempeña en la Associação de Ensino e Cultura "Pio Décimo", Aracaju - Sergipe, Brasil.

Importancia de los análisis citogenéticos en el estudio del cáncer

Carlos Muñeton Peña*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Patología Revista Latinoamericana* 42(2)65, 2004

Medellín, Colombia (*especial para SIIC*):

Históricamente, la citogenética humana ha contribuido notablemente al conocimiento sobre el origen de múltiples enfermedades humanas, entre ellas el cáncer. Durante los años '60 y '70 los estudios cromosómicos en diferentes tipos de tejidos tuvieron gran auge en todo el mundo. Fue así como diferentes investigadores realizaron grandes descubrimientos, como establecer que el número de cromosomas en humanos era 46, así como el hallazgo de que el origen del síndrome de Down se relaciona con la presencia de un cromosoma extra (el cromosoma 21), lo que dio inicio a la era de las trisomías asociadas con diferentes síndromes humanos de origen cromosómico.

En cuanto a la citogenética del cáncer, en los años '60 se identificó en pacientes con leucemia mieloide crónica la presencia de un cromosoma pequeño, denominado cromosoma de Filadelfia. Este hallazgo tuvo gran impacto puesto que se convertiría en un marcador cromosómico de gran ayuda para el diagnóstico, pronóstico y manejo de estos pacientes. Posteriormente se informaron numerosas alteraciones cromosómicas en leucemias, linfomas y tumores sólidos.

Se ha logrado establecer que tumores sólidos como el de mama, estómago, colon y cerebro presentan alteraciones cromosómicas complejas, las cuales se asocian con un estado patológico avanzado o maligno. Mientras que los tumores benignos usualmente presentan alteraciones simples.

Los estudios cromosómicos en tumores sólidos muestran que cerca de 50% de los casos tienen alteraciones cromosómicas, por tanto han sido de gran utilidad no sólo para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes, sino también para correlacionar la presencia de alteraciones cromosómicas recurrentes con determinados tipos de tumores sólidos. Estas alteraciones recurrentes son consideradas como marcadores cromosómicos importantes para el pronóstico y orientan al clínico en la selección de terapias efectivas que mejoren la tasa de supervivencia de los pacientes. Concretamente, el mejor ejemplo conocido es nuevamente el caso de la leucemia mieloide crónica con la traslocación t(9;22)(q34;11), en el que se han obtenido buenos



resultados en las terapias cuando se utiliza el gleevec, el cual es muy selectivo para las células que presentan la traslocación. Otros casos bien conocidos que presentan alteraciones recurrentes son el retinoblastoma (deleción 13q14), carcinoma de mama (deleción 1p y monosomía del cromosoma 17), meningioma (monosomía del cromosoma 22), entre muchos otros.

Por otra parte, en las dos últimas décadas los estudios citogenéticos en tumores avanzaron enormemente gracias al desarrollo de técnicas moleculares que permiten realizar análisis rápidos y precisos cuando se comparan con las técnicas citogenéticas convencionales. Entre estas técnicas moleculares se destaca la hibridización *in situ* fluorescente (FISH), la cual es muy específica y permite evaluar simultáneamente varios cromosomas, especialmente en células en interfase (que no están en división). Desde su desarrollo el FISH ha tenido gran evolución, con el fin de ser más eficiente en la detección de las alteraciones. En la actualidad se cuenta con variantes como el FISH-Bicolor, el multi FISH o M-FISH; CGH y SKY o cariotipo espectral que colorea diferentemente cada par de cromosomas homólogos, muy útil en el análisis de cariotipos complejos.

Finalmente, debe mencionarse que los estudios citogenéticos en tumores también fueron de gran utilidad en la identificación y posterior clonación de genes localizados en regiones cromosómicas, como protooncogenes y genes supresores de tumores.

CMP

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05509019.htm

La edición en papel de *Patología Revista Latinoamericana* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en SIIC Data Bases. www.siicsalud.com/lmr/listamaestra3.htm

*CMP se desempeña en la Universidad de Antioquia, Facultad de Medicina, Medellín, Antioquia, Colombia.

Detección de la mutación 1100delC*CHEK2 en hematopatías malignas

María Collado*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Clinical Chemistry* 50 (11)2201-2204, 2004

Valencia, España (especial para SIIC):

La sospecha de que pueden existir variantes en algunos genes que confieran mayor riesgo de cáncer se confirmó con el descubrimiento de la mutación 1100delC del gen *checkpoint* *kinasa* en células germinales. CHEK2 es una proteína cinasa implicada en la detención del ciclo celular y que se activa en respuesta al daño en el ADN (CHEK2; OMIM 604373).

La mutación 1100delC en el exón 10 CHEK2 anula la actividad cinasa de CHEK2 y se ha descrito en pacientes con síndrome de Li-Fraumeni (SLF). Recientemente se ha descrito la mayor incidencia del alelo 1100delC en pacientes con historia familiar de cáncer mamario carentes de mutaciones en BRCA1 y BRCA2. La presencia de esta mutación duplica el riesgo de cáncer mamario en mujeres y lo incrementa en 10 veces en varones.

No existen estudios sobre la implicación de la mutación 1100delC CHEK2 en el riesgo de la leucemia *de novo* y, particularmente, en leucemias o síndromes mielodisplásicos secundarios (LS/SMDs) al tratamiento antineoplásico recibido por una neoplasia anterior. Con el objeto de responder a esta pregunta en el presente estudio se analizaron las mutaciones de 1100delC CHEK2 en un grupo 107 de pacientes con leucemia mieloide aguda, 26 pacientes con LS/SMD y 176 voluntarios sanos.

La detección de 1100delC CHEK2 comprende dos etapas. Se inicia con PCR convencional empleando los cebadores CHEK2F y CHEK2R de Sodha y col. Después se efectúa un segundo PCR en el LightCycler (Roche) a partir de la dilución 1:200 del producto PCR empleando los mismos cebadores del primer PCR, una sonda anchorLC convencional y la sonda sensor delCL específica de la mutación en la que se han sustituido 7 de sus 13 timinas por derivados de ácidos nucleicos bloqueados. El análisis de las curvas de fusión obtenidas tras la PCR permite diferenciar con toda



claridad el alelo mutado, que tiene una temperatura de fusión de 54°C, del alelo silvestre, que tiene una temperatura de fusión de 46°C.

En ninguna del total de 309 muestras analizadas (LMA + LS/SMDs + controles) se detectó la mutación 1100delC CHEK2 y la buena calidad del ensayo fue confirmada por el empleo sistemático de una muestra control positiva heterocigota en cada uno de ellos.

Los resultados obtenidos coinciden con los de un estudio realizado en pacientes españoles con cáncer de mama familiar en el no se pudo detectar la mutación 1100delC CHEK2 en las 856 muestras analizadas entre casos y controles. Asimismo, en un estudio en la población neoyorquina se detectó una incidencia muy baja para esta mutación (0.3%). Estos resultados hacen que a esta mutación se la pueda considerar como irrelevante en la población española.

MC

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05714021.htm

La edición en papel de *Clinical Chemistry* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en *Clinical Chemistry* is covered by Abstracts Express, Analytical Abstracts, Biological Abstracts, Biosis, Chemical Abstracts Service, Current Awareness in Biological Sciences, Current Clinical Cancer, Current Contents/Life Sciences, Excerpta Medica/EMBASE, Index Medicus, Medline, Reference Update, Research Alert, Science Citation Index, SIIC Data Bases y SciSearch.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_C.htm#Clinical_Chemistry

*MC se desempeña en el Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em crianças procentes de Alagoas, Brasil

Celia Maria Silva Pedrosa*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37(4)300, 2004

Maceió, Brasil (especial para SIIC):

Realizou-se um estudo prospectivo no período de janeiro de 1981 a dezembro de 1995, em crianças admitidas para tratamento de leishmaniose visceral (LV), no Hospital Escola Dr. Hélio Auto (HEHA), em Maceió-AL, (Brasil).

Foram estudados 530 pacientes menores de 15 anos, que representavam 82% do total de pacientes admitidos no HEHA com leishmaniose visceral. Destes, 307 (57.9%) eram do sexo masculino e 233 (42.1%) eram do sexo feminino, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

A idade dos pacientes variou de seis meses a 14 anos, com média igual a 4.9 ± 3.5 anos. Entre os pacientes do sexo masculino a média de idade foi igual a 5.1 ± 3.5 anos e entre os pacientes do sexo feminino a média de idade foi igual a 4.7 ± 3.4 anos, não sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Os pacientes eram oriundos em sua maioria (77%) da zona rural do Estado de Alagoas.

Dos 530 pacientes admitidos no estudo, 60.5% deles chegaram ao hospital com até três meses de doença. Em 403 pacientes nos quais foi possível realizar a punção medular, o parasito foi identificado em 81.2% deles.

Entre as manifestações clínicas mais freqüentemente encontradas na admissão destacaram-se a hepatomegalia, a esplenomegalia, a febre e a palidez.

O fígado e o baço foram medidos na admissão hospitalar em 530 (100%) e 503 (95.5%) pacientes, respectivamente. A média do tamanho do fígado foi igual a $5,3 \pm 2,5$ cm e do baço $9,1 \pm 3,8$ cm. Houve aparentemente um aumento gradual desses órgãos que acompanhou o tempo de duração da doença. Essas diferenças dos tamanhos médios do fígado e baço mostraram ser estatisticamente significativas. O teste DHS de Tukey, aplicado para localizar esta diferença, revelou que os pacientes com menor tempo de duração da doença (< 30 dias) apresentavam o tamanho das vísceras menor que aqueles doentes há mais tempo (≤ 360 dias).



Após o início do tratamento, naqueles pacientes febris ao internamento, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre o tempo necessário para a normalização da temperatura e a duração da doença. Em 267 (72.1%) dos pacientes a temperatura se normalizou até o 7º dia.

Ao término do tratamento o fígado, medido em 420 e o baço em 419 pacientes, respectivamente. A média do tamanho do fígado foi igual a 3.5 ± 2.3 cm e do baço 4.4 ± 3.4 cm. A redução percentual desses órgãos ao término do tratamento foi maior naqueles pacientes com tempo de doença menor.

Considerando a duração da doença, a análise de variância seguida pelo teste DHS de Tukey, mostrou que o percentual de redução do baço foi maior nos pacientes que adoeceram há menos tempo. Entretanto, com relação ao fígado essa diferença não foi observada.

No momento da internação foram diagnosticadas infecções em 122 (23%) pacientes, sendo as das vias aéreas as mais freqüentes. Sessenta e sete (12.6%) dos pacientes acompanhados faleceram em consequência da própria doença ou de alguma complicação.

CSMP

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05509022.htm

La edición en papel de *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en septiembre de 2002. La revista es indizada en Bibliografía Brasileira de Medicina, Biosis, Excerpta Medica, Helminthological Abstract, Index Medicus, Lilacs, Medline, Protozoological Abstracts, Review of Medical and Veterinary Mycology, Tropical Diseases Bulletin, Zoological Record y SIIC Data Bases.

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

*CSMP se desempeña en el Hospital Escola Dr. Hélio Auto (heha), Maceió, Brasil

Leiomioma vesical

Luis Miguel Herranz Fernández*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Archivos Españoles de Urología* 57 (8)827-831, 2004

Madrid, España (especial para SIIC):

El leiomioma de vejiga es un tumor mesenquimal benigno, de incidencia muy baja, derivado del músculo liso. Puede localizarse en cualquier órgano que presente tejido muscular liso, es más frecuente en piel, útero, retroperitoneo, aparato digestivo y genitourinario. Dentro del aparato genitourinario la localización más frecuente es en riñón y vejiga.

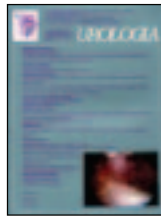
Dentro de los leiomiomas de vejiga éstos pueden ser intramurales (7%), extramurales (30%) y submucosos (63%). Son tumores más frecuentes en el sexo femenino, su rango de edad de mayor incidencia es entre los 40 a los 60 años, suelen ser asintomáticos y su diagnóstico, incidental.

Los tumores vesicales no epiteliales son muy raros, suponen un 0.2% de las neoplasias, y entre 1% a 5% de las neoplasias vesicales; sólo una mínima parte de ellos son benignos.

El leiomioma puede aparecer de forma aislada, múltiple o asociado a otras patologías como miomas uterinos, ovarios poliquisticos, leiomiomatosis generalizada, adenoma de próstata, neurofibromatosis tipo 1, papiloma invertido, etc. También el embarazo puede favorecer su desarrollo.

Esta patología tiene etiología desconocida y para explicar su patogénesis existen diversas teorías:

- Teoría irritativa/inflamatoria de Blum: el tumor se originaría por un estímulo irritativo crónico sobre la musculatura lisa de la vejiga.
 - Teoría disontogénica: el tumor se originaría a partir de restos embrionarios del conducto de Wolff o de Müller incluidos en el tejido muscular liso vesical.
 - Teoría endocrina: el origen tumoral estaría en un desorden endocrino, como ocurre en el leiomioma uterino, en donde se encuentran receptores de estrógenos. Algunos autores describen leiomiomas vesicales con receptores de estrógenos y progesterona.
 - Teoría de la metaplasia perivasculosa o teoría irritativa vascular.
- El diagnóstico definitivo lo obtendremos mediante el estudio histológico.



Macroscópicamente se observa un tumor sólido, elástico, cubierto por mucosa vesical normal, bien delimitado, de color blanquecino.

En el estudio histológico, esta lesión está constituida por proliferación de fibras musculares lisas con núcleos de pequeño tamaño (relación núcleo/citoplasma baja), con escasas figuras de mitosis (menos de 10 mitosis por campo de gran aumento) y sin atipia citológica, a diferencia del leiomiomasarcoma. El urotelio puede estar ulcerado o no presentar ninguna alteración histológica relevante.

En el estudio inmunohistoquímico la celularidad tumoral es positiva para marcadores musculares como desmina, actina del músculo liso y actina HHF-35, y negativa para marcadores epiteliales y S-100. También puede observarse positividad con vimentina.

El tratamiento de esta lesión será siempre quirúrgico. Puede ser una resección transuretral, por cirugía abierta o laparoscópica. Dentro de la cirugía abierta se han descrito enucleaciones, cistectomías parciales, cistectomías totales y resecciones transvaginales.

El pronóstico de esta enfermedad es excelente, son excepcionales tanto su malignización como su recidiva si la resección del tumor fue completa.

Por tanto, el leiomioma vesical es un tumor mesenquimal benigno derivado de las fibras del músculo liso, cuyo diagnóstico definitivo se obtiene con el estudio histológico. Su tratamiento será siempre quirúrgico y, si su resección fue completa, cuenta con pronóstico excelente.

LMHF

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05714025.htm

La edición en papel de *Archivos Españoles de Urología* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**. www.siicsalud.com/lmr/articlavea5.htm

*LMHF se desempeña en el Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España.

Crisis hipertensiva y accidente cerebrovascular transitorio relacionado con ginseng

María Inocencia Martínez Mir*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *The Annals of Pharmacotherapy* 38 (1)1970, 2004

Valencia, España (especial para SIIC):

La pérdida de la visión aguda o transitoria –amaurosis fugaz– puede ser, entre otros, un signo de hipertensión maligna y constituye una urgencia médica. Presentamos el primer caso publicado de accidente isquémico transitorio (AIT) que debutó como amaurosis fugaz en el curso de una crisis hipertensiva relacionado con el consumo de *Panax ginseng* coreano en monopreparación: varón de 64 años que consultó a su médico por amaurosis fugaz en dos ocasiones con dos días de diferencia. En ambas, la tensión arterial (TA) fue $\geq 200/120$ mm Hg. En su historia médica no había nada destacable, ni antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. El paciente tenía controles mensuales de TA desde 1986, con valores $< 140/90$ mm Hg. En la anamnesis describió que desde hacía 13 días se estaba tomando un sobre diario de una preparación instantánea de ginseng Forte-Dietisa® (0.5 mg ginseng coreano o *Panax ginseng*) para mejorar su estado físico. No utilizaba ningún otro fármaco ni hierbas medicinales ni drogas de abuso. A la exploración, la auscultación cardíaca y de cuello no mostró soplos ni ruidos. La agudeza visual, visión del color, campos visuales, las pupilas, movilidad ocular, presión intraocular, biomicroscopia y la fundoscopia eran normales. La radiografía de tórax, el ecocardiograma Doppler de carótidas y la TAC cerebral fueron también normales, así como el hemograma, la bioquímica sanguínea y el sedimento urinario. Los anticuerpos anticardiolipina y anti- β_2 -glucoproteína I eran negativos. Se le recomendó la retirada del ginseng y una semana después la TA retornó a su nivel previo y tras un año de seguimiento el paciente permanece normotenso.

La relación causal entre Ginseng Forte-Dietisa® y la amaurosis fugaz/AIT presentada es probable, ya que aunque la amaurosis fugaz/AIT inducida por ginseng no ha sido descrita hasta la fecha, está justificada en el curso



de la elevación de la TA sufrida por el paciente y ésta última es conocida, ya que hay descritos casos aislados de hipertensión asociados tanto con monopreparados como con productos en combinación de ginseng. Además, existe una clara relación temporal entre la toma por el paciente del producto y la AIT: era la primera vez que el paciente tomaba *P. ginseng*; la reacción, incluida el aumento de TA, desapareció tras su retirada, y se descartaron otras causas alternativas. Más aun, el paciente nunca había sufrido hipertensión antes de tomar el preparado de ginseng, y nunca más lo presentó en el año posterior a la retirada del producto.

En España, como en otros países, el uso de hierbas medicinales está en auge. En EE.UU., el mercado de suplementos de hierbas es próximo a 4 mil millones de dólares al año. A este presupuesto hay que añadir el costo de las caras exploraciones complementarias necesarias para realizar los diagnósticos diferenciales entre una reacción adversa debida a una hierba medicinal con otras causas de enfermedad. Conforme más información se conozca y divulgada sobre estos productos mejor será la evaluación de su seguridad y mayor el beneficio para sus usuarios.

MIMM

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05714026.htm

La edición en papel de *The Annals of Pharmacotherapy* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en septiembre de 2003. La revista es indizada en Medline, PubMed, Current Contents, Index Medicus, Science Citation Index, Embase y **SIIC Data Bases**. www.siicsalud.com/lmr/articlavea3.htm

*MIMM se desempeña en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Fundación HGU, Valencia, España

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.

Fiebre por mordedura de rata



Margot H. Graves

Microbial Diseases Laboratory, California State Department of Health, Berkeley, EE.UU.

Página del autor: www.sicisalud.com/dato/dat030/02015000a.htm



El artículo amplio se publica en SIC En Internet: www.sicisalud.com/dato/dat030/02015000.htm

Introducción

En un artículo aparecido en 2001 en *International Journal of Infectious Diseases*,¹ informamos acerca de la prevalencia de las infecciones humanas atribuidas a *Streptobacillus moniliformis* en California en las tres décadas pasadas. *Streptobacillus moniliformis* está distribuido en todo el mundo² y es el agente causal de dos síndromes clínicos: la fiebre de Haverhill y la fiebre por mordedura de rata (FMR). El primero también denominado eritema artrítico epidérmico recibe su nombre del lugar donde fue reconocido por primera vez, en 1926 (Haverhill, EE.UU.). La enfermedad se adquiere por consumo de agua, leche o alimentos contaminados por ratas.² La mayor incidencia de faringitis, la mayor gravedad de los vómitos y la característica epidémica de los casos pueden contribuir a distinguir entre la fiebre de Haverhill y la FMR.

La FMR es el síndrome más conocido de los asociados a la infección por *S. moniliformis*. Los pacientes tienen un comienzo abrupto del cuadro con fiebre, cefalea, y usualmente con artralgia grave migratoria entre 1 y 10 días luego de la exposición. Entre el segundo y el cuarto día suele observarse exantema petequeal en las extremidades, más frecuentemente en las palmas y plantas de los pies. Un factor que complica el diagnóstico clínico de la FMR es que todas las lesiones por mordeduras de rata han curado para el momento en que el paciente acude al médico. La mortalidad es rara en los adultos normales sanos; así, cuando se produce, suele ocurrir en niños o en pacientes que presentan endocarditis. La enfermedad puede ser rápidamente fatal en los lactantes y las estimaciones publicadas sobre mortalidad sin tratamiento varían entre 10% y 13%.^{2,5} La tasa de mortalidad en los pacientes tratados es menor del 2%.⁵ La penicilina es el tratamiento de elección, y en individuos alérgicos a la penicilina puede usarse tetraciclina. Se ha propuesto el uso de penicilina para prevenir las infecciones por *S. moniliformis* luego de las mordeduras de rata,^{6,7} pero la eficacia de este procedimiento no ha sido documentada.^{5,8} Aunque la enfermedad puede resolver de manera espontánea, con recuperación total al cabo de 2 semanas,^{3,9,10} los pacientes no tratados pueden sufrir episodios febriles intermitentes y artritis por semanas o años luego de la enfermedad.^{5,6,9,11} Cuando persisten, la fiebre y el dolor articular no suelen acompañarse de rash.⁵ Diversos informes describen secuelas a largo plazo relacionadas con la artritis asociada a FMR, que comprenden limitaciones permanentes del movimiento en las articulaciones afectadas.^{10,12}

La FMR y la fiebre de Haverhill no son enfermedades de comunicación obligatoria, por lo que se desconoce su incidencia real. En la base de datos PubMed de la National Library of Medicine hay sólo 81 citas para *S. moniliformis* y 85 para FMR, desde 1965. Según el libro de medicina de Cecil, sólo se producen entre 1 y 2 casos de FMR por año.³ Sin embargo, se estima que se producen más de 2 millones de mordeduras de animales al año en EE.UU., de las que el 1% corresponde a mordeduras de rata.⁵ Entre el 4% y el 10% de las víctimas de esas 20 000 mordeduras de rata, es decir unos 2 000 individuos, presentan FMR.⁵ Este número se incrementaría aun más al incluir los casos originados en arañazos de ratas o al besar, acariciar o manipular estos roedores, y los casos debidos a contacto con otros animales. Las cifras sugieren fuertemente que el volumen real de infecciones por *S. moniliformis* está muy subestimado debido a que los pacientes no concurren al médico, a la incapacidad de diagnosticar clínicamente la infección, al uso de técnicas de laboratorio subóptimas o a la combinación de todos estos factores.

Participó en la investigación: John M. Janda, PhD, Jefe del Microbial Diseases Laboratory, California State Department of Health.

Casos clínicos

Desde la finalización de nuestro estudio previo, el *Microbial Diseases Laboratory* (MDL) –laboratorio de referencia para el estado de California– recibió 4 aislamientos adicionales para confirmación. Tres de esos aislamientos provinieron de niños de no más de 12 años. En los 2 casos en que se contó con datos clínicos, los niños presentaron fiebre con rash pero sin artralgias. Ambos tenían ratas como mascotas, pero no recordaban haber sufrido mordeduras o rasguños. Se aisló *S. moniliformis* de sangre en ambos casos. Estos 2 casos son bastante típicos en cuanto a epidemiología, síntomas y fuente de aislamiento bacteriano.

El tercer aislamiento fue a partir de una pústula en el talón. No se contó con datos sobre síntomas o probable exposición, pero el diagnóstico era el de enfermedad febril. Nuestro aislamiento más reciente fue en un caso fatal de FMR en un hombre de 24 años que trabajaba en un comercio de mascotas. Inicialmente el paciente acudió a la sala de emergencia local con fiebre y escalofríos de 10 días de evolución y cierto dolor en el hombro izquierdo. El hombre no presentaba rash, pero informó haber tenido vómitos. Se obtuvieron muestras de sangre para pruebas de laboratorio y hemocultivos, y se dio de alta al enfermo luego de proporcionarle rehidratación. Se le aconsejó volver a la clínica 2 días después, o antes si empeoraban sus síntomas. No se indicaron antibióticos dada la extensa lista de diagnósticos posibles y a la espera de los resultados de los cultivos. Seis días después el paciente ingresó nuevamente en la sala de emergencias con dificultad respiratoria, tos, hemoptisis, cefalea, fiebre, edema en miembros inferiores y dolor en hombro derecho, caderas y tobillos. En esta oportunidad el paciente recordó que se había cortado un dedo mientras limpiaba una jaula de animales en su trabajo aproximadamente una semana antes de que comenzaran sus primeros síntomas. Con posterioridad se determinó que se había cortado con una jaula de ratas. La herida ya había curado cuando solicitó atención médica. Se examinó al enfermo y se ordenaron pruebas, incluyendo un ecocardiograma que reveló insuficiencia aórtica grave con vegetaciones. Esto llevó a diagnosticar una endocarditis bacteriana aguda. Los hemocultivos obtenidos en la consulta previa fueron negativos, por lo que se tomaron nuevas muestras. Se inició tratamiento antibiótico adecuado ante la sospecha de un organismo exigente. El paciente recibió reemplazo de válvula aórtica, del cual evolucionó satisfactoriamente por lo que fue dado de alta 8 días después. Al día siguiente del alta el paciente ingresó nuevamente en sala de emergencias, donde el ecocardiograma reveló insuficiencia mitral aguda. En el transcurso de las siguientes 5 semanas la condición del enfermo se fue deteriorando y el paciente murió 2 meses después de presentar los primeros síntomas.

Este caso muestra algunos puntos interesantes acerca del diagnóstico de un caso atípico de FMR bacilar. La presentación inicial del enfermo no incluyó rash ni artritis transitoria generalizada, aunque hubo algo de dolor en el hombro izquierdo. Inicialmente el paciente no des-

Tabla 1. Características generales de las infecciones por *Streptobacillus moniliformis*.

	Típica	Menos frecuente	Atípica
Edad	≤ 12	> 12	—
Sexo	Ambos sexos por igual	—	—
Síntomas del paciente	Fiebre, artralgia y rash	Fiebre con artralgia o rash	Fiebre sin artralgia o rash
Fuente para aislar el organismo	Sangre	Aspirado o herida	Abscesos en aparato urogenital femenino, cerebro, otras localizaciones
Exposición a animales	Rata	Exposición desconocida	Otros animales
Exposición a ratas	Mordedura o rasguño	Otras relaciones con ratas (manipular, besar, ser lamido)	—
Origen de la rata	Mascota	De laboratorio o salvaje	—
Tratamiento	Penicilina	Tetraciclina (para pacientes sensibles a la penicilina)	—

cribió exposición a ratas ni heridas relacionadas con su trabajo. Además, la primera tanda de hemocultivos fue negativa (a los 6 días o menos). El organismo fue aislado e identificado posteriormente, una vez que los médicos sospecharon de un agente infeccioso exigente, de crecimiento lento y, presumiblemente, notificaron al laboratorio sus sospechas. En la primera consulta se sospechó una posible endocarditis, junto con otras numerosas explicaciones para los síntomas generalizados del paciente. Recién en la segunda visita, cuando se obtuvo un diagnóstico firme de endocarditis y se reveló la exposición a ratas, los médicos pudieron afinar el diagnóstico diferencial y sospechar de un patógeno bacteriano exigente como *S. moniliformis*.

Discusión

En nuestro análisis retrospectivo de 41 aislamientos de *S. moniliformis* recibidos en el laboratorio entre 1970 y 1998, hallamos que la presentación más frecuente se da en niños de 12 años o menos que tienen fiebre y artralgia o rash cutáneo (tabla 1).

La exposición a ratas más frecuente en nuestro estudio fue la no ligada a mordeduras o rasguños. En ausencia de una mordedura o rasguños de rata, otras formas de transmisión pueden ser manipular, besar o acariciar estos roedores; varios investigadores confirmaron estas formas de exposición.^{9,14,15} La exposición a heces u orina de ratas también puede llevar a la transmisión del patógeno.^{2,16} Se ha sugerido que otros animales constituyen fuentes de infección: 2 de nuestros casos de FMR se asociaron con exposición a ratones o a ardillas.¹ La mayoría de los aislamientos que recibimos fueron obtenidos de sangre o aspirados.

Tradicionalmente se considera inusual el aislamiento a partir del sitio de la mordedura, dado que las heridas suelen curar para el momento en que el paciente con FMR busca asistencia médica. En 2 informes recientes, las heridas por mordedura fueron la razón para la búsqueda de tratamiento médico.^{7,17} El aspecto más intrigante de nuestro estudio consiste en que el 59% de los aislamientos fueron recibidos entre 1990 y 1998 (menos de la tercera parte del período evaluado), hecho que apunta a un posible aumento en la incidencia de FMR. Las causas de ese aumento podrían ser mayor exposición a mascotas o a animales, mejor aislamiento e identificación de *S. moniliformis* en el laboratorio, mayor índice de sospecha por parte del clínico o una combinación de todos estos factores.

Se han informado casos inusuales de FMR en la bibliografía médica; por ejemplo, enfermedad relacionada con sitios de infección focal inesperados, pacientes con historias de exposición atípicas y pacientes con presentaciones sintomáticas menos frecuentes. En 1980, Faro y col.¹⁸ describieron el caso de una mujer con amnionitis (con membranas intactas). Sus síntomas iniciales parecieron ser el trabajo de parto prematuro y un incremento en el recuento leucocitario, con aumento de neutrófilos inmaduros; la enfermedad fue diagnosticada al aislarse *S. moniliformis* del líquido amniótico. Pins y col.¹⁹ documentaron 2 casos separados de mujeres con abscesos urogenitales de los que se aisló *S. moniliformis*. Un tercer caso en su informe es el de un niño de 1 semana de vida con un nódulo en la corona cefálica. El nódulo produjo material purulento del que se aisló *S. moniliformis*.

Varios investigadores informaron acerca de historias de exposición atípica. Fordham y col.¹¹ comunicaron el caso de un criador de cerdos que presentó FMR. Se especuló que la exposición se debió a inhalación, ingreso gastrointestinal o contacto cutáneo mientras el granjero se hallaba en el chiquero infestado de ratas. Es de notar que los cerdos figuran en la lista de carnívoros que pueden significar un riesgo como transmisores mecánicos de FMR.² Los perros también figuran en esa lista.^{2,16} En el caso de amnionitis antes relatado, la paciente no parece haber tenido otra fuente de exposición que haber sido lamida por el perro de la familia (que cazaba roedores).¹⁸ Varios otros informes describen mordeduras o asociaciones con perros como riesgo de exposición.^{5,20} Los niños mencionados en el informe de Ryan y col.⁸ se hallaban en contacto con 2 posibles fuentes de exposición: un perro familiar y el consumo de agua proveniente de una zanja abierta. En otro caso, un niño de 22 meses presentó FMR probablemente como resultado de manipular ratas usadas como mascotas durante un episodio de varicela. Los autores especularon que las lesiones abiertas de la varicela constituyeron la puerta de entrada del microorganismo. El diagnóstico en los niños se estableció mediante el aislamiento de *S. moniliformis* en sangre. Hockman y col.¹⁴ y McMillan¹⁹ describieron en forma independiente 2 casos de adquisición de *S. moniliformis* por besar y ser lamido, respectivamente, por sus ratas mascotas, y nosotros hemos informado recientemente un tercer caso donde el único riesgo de exposición fue besar a la rata.¹

Saavedra-Martín y col.²¹ informaron un caso en el que no hubo mordeduras ni rasguños de roedores u otros animales; en una minoría de nuestros casos no se informaban contactos conocidos con animales o riesgos clásicos de exposición.¹

Varios artículos recientes documentan la variabilidad en la presentación clínica de la FMR. Hagelskjaer y col.⁷ describieron el aislamiento de *S. moniliformis* a partir de la herida de mordedura de rata en un granjero. El paciente acudió al médico por presentar un absceso en la zona de la mordedura, pero no tenía los síntomas típicos de la FMR. Rordorf y col.²² describieron un caso de FMR en el que la sospecha inicial fue artropatía asociada con HIV o algún tipo de artritis reactiva. No fue hasta que el paciente presentó fiebre o que se aisló *S. moniliformis* a partir de los hemocultivos que se arribó al diagnóstico de FMR. Al ser nuevamente interrogado, el paciente confirmó que una rata usada como mascota lo había mordido recientemente. Downing y col.²³ publicaron en 2001 el caso de un niño con artritis séptica. Aunque el paciente estuvo inicialmente afebril, presentó fiebre luego de la internación. Se obtuvo material purulento de la artrotomía, del cual se aisló *S. moniliformis*. En ningún momento el paciente presentó rash. En un interrogatorio posterior se reveló que el paciente había sido mordido por una rata en una tienda de mascotas. Frans y col.²⁴ informaron un caso de FMR en un niño de 16 años, cuyo diagnóstico fue establecido por aislamiento de *S. moniliformis* por hemocultivo. El examen clínico del paciente no reveló particularidades, salvo temperatura elevada y frecuencia cardíaca aumentada. En un interrogatorio exhaustivo el paciente reveló haber sufrido una mordedura por una rata mascota.

La transmisión de FMR es descrita, por lo general, como consecuencia de las mordeduras o rasguños de ratas, ratones y ardillas.² Según estimaciones, unas 2 000 víctimas de mordeduras de rata deberían presentar FMR cada año.⁵ La enfermedad puede ser adquirida también por besar, acariciar y manipular ratas vivas, así como manipular ratas muertas sin una brecha aparente en la piel intacta.² Varios casos en nuestro estudio y en la bibliografía se debieron a enfermedad adquirida por manipular (sin mordedura ni rasguño) ratas vivas.^{1,9,14} Los carnívoros que cazan ratones, como gatos, perros, cerdos, hurones y comadreas, también son descritos como posibles transmisores de la FMR,^{2,5} pero un informe cuestiona el papel de los gatos, perros, comadreas, hurones y ratones salvajes en la transmisión de la FMR.²⁵ Wilkins, Miller y Cockcroft²⁶ describen un caso de infección por *S. moniliformis* en un criador de gerbos cuya única exposición pareció ser la mordedura por uno de estos animales.

Kirchner y col.²⁷ describieron enfermedad por *S. moniliformis* en cobayos, y Russell y Straub²⁹ informaron un caso de pleuritis por *S. moniliformis* en un koala. Yamamoto y Clark²⁹ informan el aislamiento de *S. moniliformis* en la articulación tarsiana o la bolsa esternal de varios pavos enfermos en un criadero.

El diagnóstico definitivo de la infección por *S. moniliformis* se realiza por aislamiento del organismo a partir de muestras del paciente, generalmente hemocultivos.¹ Los medios y los métodos de hemocultivos han incrementado enormemente la capacidad del laboratorio clínico en la recuperación de *S. moniliformis* a partir de sangre del paciente. Pero aún se presentan situaciones en las que el organismo no es aislado por hemocultivo en pacientes con sospecha diagnóstica. En efecto, varios investigadores informaron casos en los que el aislamiento de *S. moniliformis* se realizó a partir de aspirados o cultivos de la lesión, ante un resultado negativo en el hemocultivo.^{14,30,31} Ninguno de esos informes describe cuál fue el medio utilizado para el cultivo de sangre ni cuáles fueron los métodos utilizados, ni se brindan detalles sobre el momento y el número de muestras de sangre obtenidas para hemocultivo. Por lo tanto, es difícil determinar qué fue lo que pasó realmente en esos casos. Entre las posibles explicaciones para la falta de aislamiento de *S. moniliformis* por hemocultivo figuran: la sensibilidad de la bacteria al polianetol sulfonato sódico (PSS) utilizado como anticoagulante, el lento crecimiento de *S. moniliformis* en cultivo, la naturaleza exigente de *S. moniliformis in vitro*, el volumen de sangre inoculado en las botellas de cultivo, el número de muestras tomadas para hemocultivo y el intervalo entre ellas.

En varios informes se estimó que la sensibilidad al PSS fue la razón de la incapacidad de aislar *S. moniliformis* de sangre. Lambe y col.³² determinaron que concentraciones de PSS tan bajas como 0.0125% pueden ser inhibitorias. Para Shanson y col.,³³ los niveles inhibitorios se ubican entre 0.012% y 0.05%, de acuerdo con la cepa evaluada. Muchas de las formulaciones actuales de medios de cultivo para aerobios y anaerobios aún contienen concentraciones de PSS entre 0.02% y 0.05%. La empresa Trek Diagnostics produce 2 medios para cultivo anaeróbico (40N y 80N) que carecen de PSS.³⁴ Hay 3 sistemas de hemocultivo con monitoreo permanente de uso extendido en la actualidad. Los tiempos de retención recomendados en estos sistemas varían entre 5 y 7 días. Varios estudios determinaron que el protocolo de 5 días recupera satisfactoriamente todas las bacterias de importancia clínica útiles para establecer el tratamiento médico del paciente. Pero también se señaló que los tiempos de recuperación de *S. moniliformis* en cultivo primario varían entre 2 y 7

días.^{8,15,35} Aun sin PSS en el medio, 2 estudios describieron tiempos de recuperación de 4 y 7 días.^{26,36} Las publicaciones de los fabricantes acerca de las evaluaciones de control de calidad (CC) de sus sistemas de hemocultivo informan tiempos de recuperación de 2 a 5 días para las cepas evaluadas.^{34,37,38} No es sorprendente que *S. moniliformis* no haya estado entre esos organismos.

Sobre la base de los estudios citados, parece probable que 5 días de incubación no sean suficientes para la recuperación de todas las cepas de *S. moniliformis*. Además de la duración adecuada de la incubación, el uso de un inóculo óptimo es muy importante para lograr las tasas máximas de recuperación con los sistemas actuales de hemocultivo. La relación entre el volumen de inóculo y el volumen de medio parece ser particularmente importante para los organismos exigentes con requerimiento de suero, como es el caso de *S. moniliformis*. Luego del aislamiento, el organismo es identificado según unas pocas características fenotípicas distintivas. En nuestro laboratorio usamos las siguientes:

- crecimiento dependiente de un medio con 20% de suero (suero de conejo, por ejemplo);
- crecimiento tipo «bola peluda» en caldo tioglicolato;
- coloración de Gram con apariencia típica de bacilos gramnegativos pleomórficos, frecuentemente filamentosos, con protuberancias bulbosas;
- en un ensayo de inmunofluorescencia directa con un anticuerpo policlonal preparado por nosotros.

Recientemente se utilizaron dos técnicas más para identificar *S. moniliformis* luego del aislamiento. Una de ellas se basa en el perfil de ácidos grasos celulares para la identificación rápida de *S. moniliformis*.^{19,39,40} Esta bacteria tiene un perfil relativamente simple que consiste en 4 ácidos grasos principales de cadena lineal: C16:0 (ácido palmítico), C18:0 (ácido esteárico), C18:1 (ácido oleico) y C18:2 (ácido linoleico). La mayoría de los gramnegativos incluyen algún hidroxiácido importante en su perfil de ácidos grasos, pero esto no sucede en el caso de *S. moniliformis*. Aunque *Streptococcus* spp. y *Lactobacillus* spp. tienen perfiles similares a *S. moniliformis*, los dos primeros son grampositivos. La amplificación de ARN ribosomal con secuenciación o sin ella ha sido utilizada por varios investigadores para identificar *S. moniliformis* en ratas, ratones y en el hombre.^{20,41,42} Esto puede acelerar el diagnóstico y constituir una importante herramienta diagnóstica en personas que reciben tratamiento antibiótico antes de que se soliciten cultivos. Además, esta herramienta es útil para monitorear colonias de animales. La reducción de la población de animales de laboratorio colonizados o infectados por *S. moniliformis* puede disminuir el número de infecciones con este organismo.

Cuando un paciente presenta la triada clásica de síntomas de FMR (fiebre, artralgia o rash, exposición a ratas) existe un alto grado de sospecha por parte de los clínicos. En la orden para cultivos, los médicos pueden solicitar entonces que el laboratorio busque específicamente *S. moniliformis*. En los casos confirmados por laboratorio, el tratamiento es sencillo y generalmente muy eficaz. Sin embargo, cuando un paciente tiene una presentación menos típica (fiebre sin rash o artralgia, y no recuerda contacto con ratas) es mucho más difícil diagnosticar la enfermedad, ya que los posibles diagnósticos diferenciales son numerosos^{1,5} y el grado de sospecha clínica hacia *S. moniliformis* es bajo. En esos casos puede ser que no se detecte el organismo en el laboratorio como resultado de su naturaleza exigente y de crecimiento lento, lo cual lleva al retraso en el tratamiento o a la instauración de una terapia inadecuada para *S. moniliformis*.

Una posible manera de minimizar el riesgo de subdetección de casos atípicos es preguntar a los pacientes febriles durante la entrevista inicial si han tenido exposiciones zoonóticas, incluyendo ratas y especialmente ratas usadas como mascotas. En un caso reciente, aunque se preguntó repetidamente a la familia acerca de la presencia de mascotas en la casa, no fue hasta que se inquirió específicamente acerca de ratas que la fuente de exposición fue tímidamente revelada.⁴³ Otra sugerencia es que los laboratorios mantengan en cultivo por al menos 5 días, y preferentemente por 7 días, todos los subcultivos (agar y caldos) derivados de hemocultivos rotulados como bacilos gramnegativos pleomórficos o filamentosos. Por último, las tiendas de mascotas podrían distribuir un folleto detallando el cuidado de las ratas usadas como mascotas, incluyendo un párrafo acerca de la FMR, con referencias a la frecuencia de la enfermedad, sintomatología, forma de contagio y grupos más susceptibles a la infección.

Aun sigue sin respuesta la cuestión de si la incidencia de la FMR está en aumento o si simplemente se la reconoce más fácilmente. La resolución espontánea de algunos casos de FMR y el hecho de que no sea una enfermedad de comunicación obligatoria hacen difícil determinar el número real de casos anuales.

Clement y Van Ranst⁴⁴ y Byington y Basow⁵ sostienen que la

FMR es una enfermedad zoonótica subestimada.

Hemos notado un aumento en el número de aislamientos realizados en la última década en nuestro laboratorio en relación con los efectuados en las dos décadas anteriores. ¿Refleja esto un verdadero aumento en el número de casos? ¿Constituye esta incidencia aparentemente elevada un aumento real derivado de la mayor exposición del hombre a las enfermedades zoonóticas a través del contacto con mascotas u otros animales? ¿El mayor número de casos refleja simplemente mayor reconocimiento de la enfermedad por los médicos, mayor recuperación en el laboratorio por el uso de mejores sistemas de hemocultivo, o una combinación de todas estas posibles explicaciones? Armstrong⁴⁵ se pregunta si el creciente número de zoonosis representa enfermedades emergentes o un mayor número de oportunidades de exposición y mejores técnicas microbiológicas de diagnóstico.

Cualesquiera sean las respuestas a estas preguntas, existe la necesidad de una regulación más cuidadosa y un mayor esfuerzo para prevenir las exposiciones zoonóticas.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Bibliografía

1. Graves MH and Janda JM. Rat-bite fever (*Streptobacillus moniliformis*): a potential emerging disease. *Int J Infect Dis* 2001; 5:151-154.
2. Washburn RG. *Streptobacillus moniliformis* (rat-bite fever). In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:2084-2086.
3. Sens MA, Brown EW, Wilson LR, Crocker TP. Fatal *Streptobacillus moniliformis* infection in a two-month-old infant. *Am J Clin Path*, 1989; 91:612-616.
4. McHugh TP, Bartlett RL, Raymond JI. Rat bite fever: report of a fatal case. *Ann Emerg Med*, 1985; 14:1116-1118.
5. Byington CL, Basow RD. *Streptobacillus moniliformis* (rat-bite fever). In Feigin RD, Cherry JD (eds.) *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998:1509-1512.
6. Rubin LG. *Streptobacillus moniliformis* (rat-bite fever). In Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, 1997; 1046- 1047.
7. Hagekjær L, Sørensen I, Randers E. *Streptobacillus moniliformis* infection: 2 cases and a literature review. *Scand J infect Dis* 1998; 30:309-311.
8. Ryan WM, Nims L, Keller DW, Sewell CM. Rat-bite fever-New Mexico, 1996. *MMWR*, 1998; 47:89-91.
9. McMillan M. Rat bite fever. *Clin Microbiol Newsletter*, 2001; 23:120-121.
10. Jenkins SG. Rat-bite fever. *Clin Microbiol Newsletter*, 1988; 10:57-59.
11. Fordham JN, McKay-Ferguson E, Davies A, Blyth T. Rat bite fever without the bite. *Ann Rheum Dis*, 1992; 51:411-412.
12. Gledhill AW. Rat-bite fever in laboratory personnel. *Lab Anim*, 1967; 1:73-76.
13. McClain JB. Zoonoses. In Wyngaarden JB, Smith LH Jr., Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine* 19th ed. Philadelphia WB Saunders, 1992:1797.
14. Hockman DE, Pence CD, Whittler RR, Smith LE. Septic arthritis of the hip secondary to rat bite fever: a case report. *Clin Orthop and Related Research*, 2000; 380:173-176.
15. Prager L, Frenck RW Jr. *Streptobacillus moniliformis* infection in a child with chicken pox. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13:417-418.
16. Glaser C, Lewis P, Wong S. Pet-, animal-, and vector-borne infections. *Pediatr Rev*, 2000; 21:219-232.
17. Taylor AF, Stephenson TG, Giese HA, Pettersen GR, Murray RA. Rat-bite fever in a college student-California. *MMWR*, 1984; 33:319-320.
18. Faro S, Walker C, Pierson RL. Amnionitis with intact amniotic membranes involving *Streptobacillus moniliformis*. *Obstet and Gynecol*, 1980; 55:95-115.
19. Pins MR, Holden JM, Yang JM, Madoff S, Ferraro MJ. Isolation of presumptive *Streptobacillus moniliformis* from abscesses associated with the female genital tract. *Clin Infect Dis* 1996; 22:471-476.
20. Kadan D, Chih D, Brett A, Segasothy M. Case Report: A case of rat-bite fever. *Int Med J*, 2002; 32:193-194.
21. Saavedra Martin JM, Aguayo Canela DM, Pujol de la Llave E, Vega Alemán D, Galvez Acebal J, Pascual Barrios L. Sternoclavicular arthritis in Haverhill Fever. *Clin Microbiol Newsletter*, 1995; 17:133-135.
22. Rordorf T, Züger C, Zbinden R, von Graevenitz A, Pirovano M. *Streptobacillus moniliformis* endocarditis in an HIV-positive patient. *Infection* 2000; 28:393-394.
23. Downing ND, Dewnany GD, Radford PJ. A rare and serious consequence of a rat bite. *Ann R Coll Surg Engl*, 2001; 83:279-280.
24. Frans J, Verhaegen J, Van Noyen R. *Streptobacillus moniliformis*: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*, 2001; 56:187-190.
25. Wullenweber M. *Streptobacillus moniliformis*-a zoonotic pathogen. Taxonomic considerations, host species, diagnosis, therapy, geographical distribution. *Lab Anim*, 1995; 29:1-15.
26. Wilkins EGL, Millar JGB, Cockcroft PM, Okubadejo OA. Rat-bite fever in a gerbil breeder. *J Infect*, 1988; 16:177-180.
27. Kirchner BK, Lake SG, Wightman SR. Isolation of *Streptobacillus moniliformis* from a guinea pig with granulomatous pneumonia. *Lab Anim Sci*, 1992; 42:519-521.
28. Russell EG and Straube EF. *Streptobacillary pleuritis* in a koala (*Phascolarctos cinereus*). *J Wildlife Dis*, 1979; 15:391-394.



Más información en www.siicsalud.com; dirección de correspondencia y bibliografía completa.