

Síndrome metabólico, el *continuum* cardioletal. Nuevos aportes para su comprensión *The metabolic syndrome: A deadly heart disease continuum. New avenues to understanding this syndrome*



Enrique C. Morales Villegas, Columnista Experto de SIIC
Director. Centro de Investigación Cardiometaabólica
de Aguascalientes, Aguascalientes, México

Abstract

Some new insights on the metabolic syndrome are reviewed. The reasons why epidemic metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease are increasingly affecting poor economies are discussed in the first part of this article. Hypothesis on the specific relation between in-utero insulin resistance and in-utero undernutrition due to mother-fetal undernutrition and/or placental dysfunction are reviewed. Both prenatal conditions, which are medical and economic problems, are often encountered in pauperized populations and turn into elevated rates of low birth weight. In the second part of this revision, new epidemiological evidence on the value of metabolic syndrome as a tool for diagnosis and prognosis is presented. Special emphasis has been placed on the MPhil publication, based on Norfolk's epidemiological study. In this publication the authors have demonstrated, using a prospective design in 2 000 subjects who were followed for 9.1 years, that waist/hip ratio is the best clinical marker of body adiposity in order to predict cardiovascular events. This finding is of great clinical value. Finally, in the third part of this update, key data from basic research on pro-inflammatory mechanisms in abdominal obesity (dysfunctional adipocyte-monocyte intercommunication) are summarized. Also, new information focused on adiponectin is presented. The mechanisms intrinsic to adiponectin, which make this molecule protective for heart and brain, are discussed in this last section.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, fetal glycosylated hemoglobin, dysfunctional adipocytes, adiponectin



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

Aquí se revisan algunos aspectos nuevos sobre el síndrome metabólico. La primera parte de este artículo analiza por qué la epidemia de síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular afecta en forma creciente a la población de países en vías de desarrollo. Específicamente se revisan las hipótesis que plantean la relación entre la resistencia a la insulina generada en el útero y la desnutrición intrauterina por desnutrición materno-fetal o disfunción placentaria. Ambas condiciones prenatales son problemas médico-económicos, muy frecuentes en poblaciones pauperizadas, que se traducen en altos índices de bajo peso al nacer. En la segunda parte de esta revisión se presentan nuevas pruebas epidemiológicas que sustentan la validez del síndrome metabólico como herramienta clínica diagnóstica y de pronóstico. Se hace especial énfasis en el artículo de Canoy y col., extraído del estudio epidemiológico de Norfolk. En esa publicación, los autores demuestran, en un diseño prospectivo con seguimiento de 9.1 años en más de 20 000 individuos, que el índice cintura abdominal/cadera, es el mejor marcador clínico de adiposidad corporal para la predicción de un evento cardiovascular. Este hallazgo epidemiológico tiene un gran valor clínico. Finalmente, en la tercera parte de esta puesta al día, se resumen los datos clave de investigación básica, sobre los mecanismos proinflamatorios de la obesidad abdominal (intercomunicación adipocito disfuncional-monocito). En forma complementaria se presenta información de reciente aparición, con foco en la adiponectina. Los mecanismos intrínsecos que hacen a la adiponectina una molécula cardioprotectora y cerebroprotectora son analizados en esta última sección.

Palabras clave: síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hemoglobina glucosilada fetal, adipocito disfuncional, adiponectina

Desnutrición intrauterina y obesidad infantil, la paradoja del síndrome metabólico

Resulta paradójico que la epidemia de obesidad, diabetes mellitus (DBT) y enfermedad cardiovascular (ECV) afecte principalmente a la población de países con economías en desarrollo. Sin embargo, dicho fenómeno tiene al menos dos puntos de origen. El primero es la alta prevalencia de desnutrición prenatal, y el segundo es la modificación inapropiada del estilo de vida de las poblaciones de economías pauperizadas.

Hattersley y Tooke¹ propusieron que la resistencia a la insulina (RI) es una alteración genética primaria (esencial) y que por ende se manifiesta aun desde la etapa prenatal. Por el contrario, Phillips-Barker y Bagby² plantearon la hipótesis de que la RI es una condición asociada a la desnutrición prenatal, sea por desnutrición materno-fetal, por disfunción placentaria o por ambas. En su hipótesis, estos autores afirman que, bajo circunstancias de desnutrición intrauterina, los bebés en desarrollo, por un fenómeno conocido como "plasticidad genética", crean de forma reactiva-adaptativa, un estado de resistencia periférico-muscular esquelética a la insulina. Este proceso, teleológicamente, incrementa el flujo de glucosa de la periferia hacia el cerebro. Este flujo neurocéntrico de glucosa, si bien privilegia el desarrollo neuronal, también

Recepción: 3/4/2008 - Aprobación: 5/11/2008
Primera edición, www.siicsalud.com: 28/11/2008

Enviar correspondencia a: Dr. Enrique C. Morales Villegas. Centro de Investigación Cardiometaabólica de Aguascalientes, 20230, Aguascalientes, México
drmorvi@prodigy.net.mx

determina hipodesarrollo musculoesquelético, que se traduce al nacimiento como bajo peso. Dicha "plasticidad genética", causante de resistencia muscular intrauterina a la insulina, es la que en etapas posnatales puede mantenerse quiescente o bien manifestarse en forma subclínica o clínica, principalmente si el individuo presenta obesidad abdominal en su infancia o en su adolescencia.

La asociación entre bajo peso al nacer y RI originada en el útero y diagnosticada al nacimiento está bien documentada. Pfab y col.³ publicaron en 2006 un estudio en el que presentaron los resultados de un muestreo de 1 295 determinaciones de hemoglobina (Hb) glucosilada total en sangre fetal y materna, tomadas durante el nacimiento. Estos autores informaron que el nivel de Hb glucosilada total fetal y el cociente Hb glucosilada total fetal/Hb glucosilada total materna, guardan una relación inversamente proporcional al peso del bebé al nacimiento. Después del análisis multivariado, esta relación fue estadísticamente muy significativa, con un valor de $p < 0.0001$. Es decir que a mayor concentración de Hb glucosilada total fetal, menor peso al nacer. Estas observaciones documentan fehacientemente la relación entre el bajo peso al nacer y la RI, traducida como incremento prenatal de Hb glucosilada total en el recién nacido.

Así entonces, un bebé cuyo desarrollo intrauterino fue desfavorable por desnutrición o disfunción placentaria, tendrá una alta probabilidad de nacer con bajo peso y con un estado subyacente de resistencia musculoesquelética a la insulina.

En qué grado el fenómeno referido se liga a la epidemia de obesidad visceral, síndrome metabólico (SM), DBT y ECV en edades cada vez más tempranas es difícil de establecer con precisión; sin embargo, de acuerdo con la visión de algunos expertos en el tema, es muy lógico que así sea.

Obesidad abdominal. Las cuatro olas de su evolución	
1ª ola: 1970	Incremento progresivo en el peso en edad infantil
2ª ola: 2000	Incremento en la incidencia de DBT2 en adolescentes, hígado graso, otras alteraciones orgánicas psicosociales
3ª ola: 2035	Epidemia de enfermedad cardiovascular y reducción en la expectativa de vida de 2 a 5 años
4ª ola	Obesidad transgeneracional

Modificado de Ludwing DS. NEJM 357:2325-2327, 2007.

Figura 1. La obesidad infantil no es un fenómeno infrecuente. La epidemia de obesidad infantil y sus consecuencias se clasifican en cuatro olas. La primera se inició en los '70 con un incremento progresivo del peso en edad infantil, de tal forma que ahora 1 de cada 3 niños –y en algunos grupos minoritarios, como los hispanos en los EE.UU., 2 de cada 3– tienen sobrepeso u obesidad. La segunda ola ya la estamos viviendo, con un incremento sin precedentes (factor 10x) en la incidencia de DBT2 entre los adolescentes y de otras enfermedades relacionadas con la obesidad. La tercera ola se predice para 2025 o 2035, con una pandemia de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, etc., que determinará que la expectativa de vida de esa generación, por primera vez en la historia de la humanidad, sea menor que la de su generación previa. Finalmente se anticipa que, en caso de no modificar nuestra conducta de vida, por un fenómeno de plasticidad genética, la obesidad se convertirá en un fenotipo heredado a través de las generaciones, fenómeno denominado obesidad transgeneracional.

Ludwing,⁴ a propósito de dos artículos recientes sobre la obesidad en la niñez y en la adolescencia, y el riesgo de enfermedad cardiovascular en la adultez temprana,^{5,6} escribió un análisis en el que propone que dicho fenómeno inició en la década de 1970 con una "primera ola" (Figura 1), identificada por un cambio del patrón de estilo de vida infantil, caracterizado por incremento en la carga calórica de la alimentación y reducción en el gasto energético. Este

cambio de estilo de vida infantil ocasionó un significativo incremento en los promedios de peso corporal en ambos sexos y en todos los estratos socioeconómicos, si bien con una tendencia a ser más notable en ciertas comunidades menos favorecidas.

Esa generación de "niños gordos", dio pie a la actual "segunda ola", perfilada por la incidencia creciente de obesidad visceral en niños, adolescentes y adultos jóvenes, causal –por los mecanismos que se analizarán más adelante– de SM, hígado graso, DBT, y otras consecuencias físicas y psicológicas que conlleva el incremento de la adiposidad corporal.

La "tercera ola" se predice que tendrá lugar entre 2025 y 2035 y se identificará por una reducción en la expectativa de vida. Así, los adolescentes y los adultos jóvenes de hoy sufrirán invalidez o morbimortalidad cardiovascular tempranas; la de ellos será la primera generación de la raza humana que sobrevivirá menos que su antecesora.

Finalmente, y en forma hipotética, la "cuarta ola" podría presentarse en caso de que nuestro medio ambiente obesogénico no sea abatido. En esas circunstancias se anticipa que por un fenómeno similar al de la "plasticidad genética", el organismo humano transformará en forma reactiva-adaptativa su estructura genética. De esa forma, las siguientes, serán generaciones de humanos obesos "adaptados" a su entorno, a costa de un promedio de vida de 50-60 años (comparado con el actual, de 75 años). Esta hipótesis es denominada de la "obesidad transgeneracional" y definitivamente es alarmante.

Nuevas pruebas epidemiológicas del papel nocivo de la obesidad abdominal

Dekker⁷ y Wilson⁸ publicaron en 2005 dos de los artículos epidemiológicos más importantes sobre la relación entre SM y ECV y DBT. Ambos autores demostraron que tanto en la población americana como europea, la existencia de variables diagnósticas de SM, correlaciona en forma lineal con la magnitud del riesgo de evolucionar hacia DBT, ECV o ambas. El incremento del riesgo requiere sólo de la presencia de una variable, y crece en forma directamente proporcional al número de variables acumuladas, llegando a ser tan alto como de 5.95 en comparación al riesgo basal, para un evento coronario a 8 años, en mujeres con tres o más criterios de SM⁸ (Figura 2).

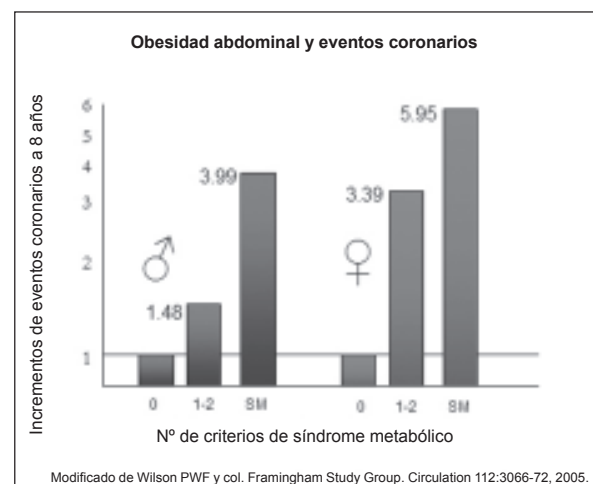


Figura 2. Riesgo de un evento coronario a 8 años en sujetos con una o más variables de SM. En esta gráfica, modificada de Wilson, se demuestra cómo el riesgo de un evento coronario inicia con sólo un criterio diagnóstico de SM y se incrementa linealmente con la reunión de variables, hasta llegar a ser tan alto como de 5.95 en mujeres con tres o más criterios diagnósticos. La magnitud del espejo clínico de la RI, el SM, es proporcional al riesgo cardiovascular.

Nuevas publicaciones sustentan a aquellas que en el primer quinquenio de nuestro siglo apuntalaron el valor clínico del concepto de SM.

De ellas, una de las más importantes por su diseño prospectivo y su esencia clínica, es la publicada en diciembre de 2007 por Canoy y col.⁹ Ellos analizaron en forma prospectiva la relación de tres diferentes marcadores clínicos de adiposidad corporal (índice de masa corporal, circunferencia de cintura abdominal e índice cintura/cadera), con la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria. Su cohorte de estudio fueron 24 508 hombres y mujeres de entre 45 y 79 años al momento de la inclusión y el seguimiento promedio fue de 9.1 años. El resultado más contundente fue el siguiente.

El mejor marcador pronóstico (valor predictivo positivo, independiente de otras variables y consistente en diferentes subpoblaciones) de un evento cardíaco coronario fue la relación cintura/cadera, el riesgo de un evento cardíaco coronario fue de 1.55 en hombres y de 1.91 en mujeres, ubicados en los quintiles más altos, comparados con aquellos localizados en los quintiles más bajos para cada sexo. El índice cintura/cadera también mostró una asociación lineal, independiente y significativa con otros factores de riesgo cardiovascular, especialmente edad, presión arterial sistólica, colesterol total y hábito de fumar. Finalmente, la predicción de un evento cardíaco coronario fue más sólida en la subpoblación que, al momento de su inclusión en la cohorte no tenía antecedente de ECV (Figura 3).

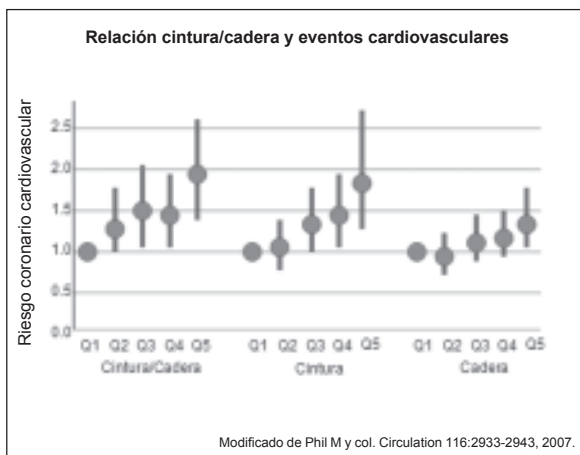


Figura 3. Riesgo de enfermedad coronaria cardiovascular en mujeres sin antecedente de ECV de acuerdo con la ubicación por quintiles (Q1 el más bajo, Q5 el más alto). En esta gráfica modificada del estudio de Phil, se demuestra la mejor correlación pronóstica de la relación cintura/cadera con el riesgo de un evento coronario cardiovascular durante el seguimiento. Dicha tendencia se mantiene, aunque con menor significación, en mujeres con antecedente de ECV y en hombres, independientemente de su estado cardiovascular.

El valor pronóstico de la circunferencia de la cintura abdominal se encontró en un punto intermedio y el índice de masa corporal fue el marcador de menor valor pronóstico.

Los resultados referidos guardan una estrecha relación que concuerda con los ampliamente conocidos del estudio INTERHEART.¹⁰ Ambos estudios son una demostración epidemiológica del papel nocivo de la grasa abdominal versus el papel protector de la grasa subcutánea medida en la cadera.

En forma sencilla y práctica se puede establecer un concepto clínico muy valioso. A mayor perímetro abdominal (grasa mala), mayor riesgo de un evento cardiovascular y a mayor perímetro de cadera (grasa buena), menor riesgo de un evento cardiovascular, siendo la relación perímetro abdominal/perímetro de cadera > 0.9, el valor a partir del cual el riesgo cardiovascular se incrementa.

Nuevos mecanismos patogénicos de la obesidad abdominal

La validez y la utilidad del concepto de SM, ha sido analizada ampliamente.¹¹ Taskinen, en su reciente editorial de ATVB, "¿Es el síndrome metabólico la principal amenaza para la salud humana en el siglo XXI?",¹² engloba en la siguiente frase la esencia actual de su análisis: "El SM es un conjunto de factores de riesgo cardiometabólico que coexisten en individuos con obesidad central y resistencia a la insulina. Aunque ha existido controversia en relación con los criterios y el concepto de SM, las definiciones actuales del NCEP-ATP-III y de la IDF brindan herramientas útiles para la identificación de individuos con un riesgo cardiometabólico elevado".

Así, la aglutinación mayor de la esperada por el azar de: obesidad abdominal, condición *sine qua non* para el diagnóstico de SM; niveles de glucosa mayores de 100 mg/dl; colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) por debajo de 40 mg o 50 mg/dl, en hombres y mujeres, respectivamente; niveles de triglicéridos por arriba de 150 mg/dl; tensión arterial mayor de 130/85 mm Hg (Figura 4), es un reflejo clínico de fácil detección, el cual traduce un estado de RI, causado por la obesidad abdominal y causante de desregulación glucémica, lipídica y hemodinámica. Estas alteraciones en la fisiología del metabolismo de la glucosa, los lípidos y la tensión arterial son a su vez la traducción de la resistencia a la insulina posreceptor en las células del eje metabólico, hepatocito/miocito/adipocito, y en la célula endotelial.¹¹

Como se analizó en el apartado previo, si bien la esencia de la resistencia a la insulina puede ser genética primaria,¹ genética reactiva o adaptativa,² o sólo adquirida, es un hecho que su disparador más común es el proceso de lipotoxicidad e inflamación, iniciado por la disfunción de los adipocitos "obesos" y su nociva intercomunicación con los monocitos del estroma visceral abdominal.^{11,13} Proceso éste retroalimentado, sostenido y amplificado por los cada vez mejor conocidos mecanismos proinflamatorios que se analizan en el siguiente apartado (Figura 4).

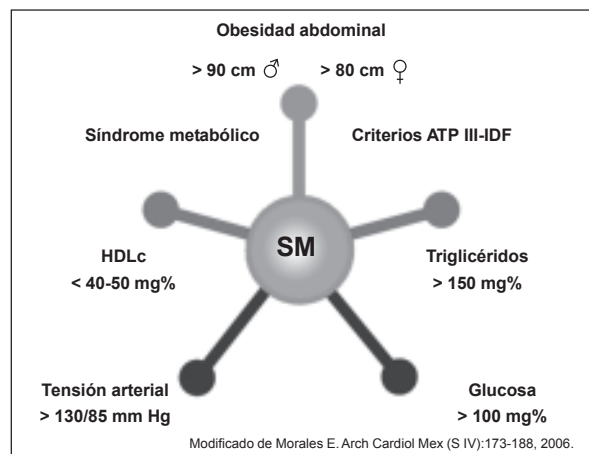


Figura 4. Quinteto de criterios diagnósticos del síndrome metabólico. Esta es una visión integrada de los criterios ATP-III/IDF. La obesidad visceral, glucosa > 100 mg, triglicéridos > 150 mg, HDLc < 40-50 mg y TA > 130/85 mm Hg.

Con una visión clínica, la virtud del concepto SM es brindar al médico en su consultorio una herramienta de fácil manejo que le permita detectar individuos que hace un decenio se consideraban fuera de riesgo ("obesidad = problema estético") y de los cuales ahora sabemos que a medida que acumulan variables de SM, su riesgo de evolucionar hacia DBT, ECV o ambas se incrementa linealmente. Es pues una observación contundente el que

la suma de obesidad abdominal más cualquier otra prueba de RI (SM), eleva proporcionalmente el riesgo de algún evento cardiovascular o de muerte. No es necesario reunir las tres variables diagnósticas, el riesgo inicia con una variable y crece proporcionalmente.⁷⁻⁹

De lo anterior se desprende el razonamiento lógico que liga de manera causal la obesidad abdominal con la RI y la DBT y la ECV.

A continuación desglosaremos datos recientes sobre la fisiopatología y la anatomopatología de la obesidad abdominal como causa de RI, DBT y ECV aterotrombótica.

Adipocito-monocito, el binomio "culpable"

En condiciones fisiológicas el adipocito es una célula con la estructura transcripcional genética y enzimática requeridas para sintetizar triglicéridos a partir de ácidos grasos y glicerol. La capacidad del adipocito para sintetizar triglicéridos e impedir su hidrólisis está determinada fundamentalmente por la síntesis, la expresión y la función de los receptores de membrana para insulina. De esta forma un adipocito maduro es una célula sensible a la insulina, cuyos iconos fisiológicos son la lipogénesis, la antilipólisis y la producción de adiponectina (véase más adelante).

Gustafson, en una revisión reciente,¹⁴ presenta en forma amplia pero precisa el conocimiento más depurado sobre el "tejido adiposo inflamado", como causa subyacente de SM y aterosclerosis. Aquí los aspectos más importantes de esta revisión (Figura 5).

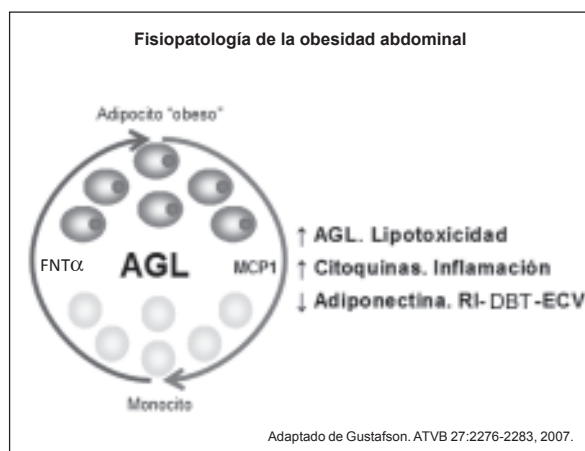


Figura 5. Los adipocitos "obesos" y disfuncionales sobrepasan su capacidad de metabolizar ácidos grasos libres y entran en estrés celular. En forma de "rescate", el adipocito disfuncional sintetiza MCP1, y así se incrementa el pool de monocitos, los cuales en sus receptores RTT reconocen los ácidos grasos libres como ligandos que estimulan la síntesis de más citoquinas, especialmente FNT-alfa. Este fenómeno inflamatorio se autorretroalimenta y se complementa con la reducción de la síntesis de adiponectina. La difusión y amplificación sistémica de este fenómeno induce un estado sistémico de lipotoxicidad, inflamación y predisposición a la RI, DBT y ECV.

Evolutivamente, el adipocito y el macrófago son dos estirpes celulares con un origen común. La evolución del preadipocito hacia adipocito maduro requiere la represión de sus factores de transcripción genética primitivos "proinflamatorios símil macrófago", y la activación de sus factores de transcripción genética (PPAR-gamma, entre otros) "lipogénicos, antilipolíticos e inductores de la síntesis de adiponectina".

A su vez, los monocitos pueden desdiferenciarse hacia células con función "símil adipocito".

El proceso de desdiferenciación del adipocito implica que el adipocito maduro reprima sus factores de transcripción genética de célula madura y reactive los de célula indiferenciada o primitiva (preadipocito), con comportamiento "proinflamatorio símil macrófago". Por otra parte, en

el estroma adiposo visceral existen células mesenquimáticas que pueden diferenciarse hacia adipocitos maduros o bien interrumpir su diferenciación (indiferenciación) y "estacionarse" en la etapa de preadipocito.

Pues bien, la obesidad abdominal, por mecanismos que se describen más adelante, es el factor causal más frecuente de indiferenciación y desdiferenciación adipocitaria.

El exceso de adiposidad visceral abdominal favorece la disfunción cualitativa y cuantitativa del adipocito, contenido en el estroma adiposo visceral. Esta disfunción adipocitaria se inicia con la incapacidad del adipocito para metabolizar el exceso de ácidos grasos incorporados en su interior, fenómeno que le provoca un estado de "estrés celular". El estrés celular del adipocito, especialmente el del retículo sarcoplásmico, estimula la desinhibición de factores de transcripción genética proinflamatoria, como el factor nuclear kappa B (NFκB). En el adipocito disfuncional, este factor de transcripción genética desinhibido induce, entre otras, la síntesis de la citoquina MCP1 (*monocyte chemoattractant protein 1*).

Este mecanismo, reactivo al estrés celular, tiene el objetivo de atraer por diapédesis a monocitos hacia el estroma adiposo visceral, en un intento de que éstos, al adoptar sus características "símil adipocito", incorporen por fagocitosis el exceso de ácidos grasos libres que el adipocito disfuncional no ha sido capaz de metabolizar. Como todo mecanismo de compensación fisiológica, tiene un límite.

Con el correr del tiempo, la progresión de la obesidad visceral abdominal "satura" la capacidad fisiológica del adipocito y del monocito-macrófago para contener intracelularmente a los ácidos grasos libres y así inicia una segunda fase de retroalimentación proinflamatoria.

Los ácidos grasos libres y en exceso, especialmente los saturados, por vía paracrina, son agonistas de los receptores tipo *toll* (RTT) de los monocitos del estroma adiposo visceral. La principal molécula producida por el monocito ante dicha estimulación, es el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa).

El FNT-alfa, igualmente por vía paracrina, es agonista de los receptores específicos para esta citoquina, entonces ya expresados en el adipocito indiferenciado o desdiferenciado (FNT-alfa r1 y FNT-alfa r2). Este estímulo induce los siguientes cambios en la expresión fenotípica del adipocito:

a) incrementa la insensibilidad a la insulina del adipocito maduro al "quemar" por transactivación los sustratos de la cascada enzimática dependiente de fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3k);

b) frena la diferenciación de preadipocitos hacia adipocitos al reprimir la expresión de factores de transcripción como el PPAR-gamma;

c) activa en los preadipocitos y en los adipocitos desdiferenciados la cascada enzimática dependiente de la fosfoquinasa activada por mitógenos (MAPK), cuyo fin último es desinhibir al factor de transcripción NFκB. Esta molécula, al desligarse de su inhibidor (IκK), migra hacia el núcleo celular y orquesta la transcripción de más de cien moléculas proinflamatorias.

En un inicio, este proceso proinflamatorio está limitado al estroma adiposo visceral y se caracteriza por insensibilidad del adipocito visceral a la insulina, liberación incrementada de ácidos grasos hacia el estroma visceral, producción de numerosas moléculas proinflamatorias e inhibición de la producción de otras antiinflamatorias, entre las que se destaca la adiponectina.

Sin embargo, la conexión circulatoria del estroma adiposo visceral con el hígado, a través de la vena porta, es el canal para que dicho ambiente proinflamatorio visceral-ab-

dominal sea amplificado y difundido sistémicamente, traduciéndose en un estado crónico de inflamación subclínica sistémica, con múltiples consecuencias, y que a manera de resumen pueden enunciarse de la siguiente forma:¹¹

a) Resistencia endotelial a la insulina con disfunción endotelial. Activación proinflamatoria celular endotelial con atracción, adhesión y agregación leucoplaquetaria al endotelio; permeabilidad y activación monocitaria en el subendotelio; vasoconstricción por activación celular muscular lisa y disfunción de células endoteliales progenitoras.

b) Resistencia hepática y muscular a la insulina con disregulación lipídica y glucémica. Lipólisis sistémica; dislipidemia mixta aterogénica; estrés oxidativo por acumulación de productos intermedios de glucosilación.

c) Hiperinsulinemia y disfunción cualitativa y cuantitativa de la célula beta. Mayor hiperglucemia; retención de Na⁺ y agua, hiperactivación de los SNS-SRAA y retroalimentación paradójica de cascadas proinflamatorias determinadas por el estado de RI e hiperinsulinemia "filantrópica".

d) Diabetes mellitus. Resistencia sistémica a la insulina, lesión cualitativa y cuantitativa de células beta pancreáticas.

d) Aterotrombosis. Aterogénesis multifactorial, neovascularización subintimal, ruptura de placa atero-matosa, trombosis intraluminal.

Sin lugar a dudas, el papel nocivo de los ácidos grasos libres y de las diferentes citoquinas proinflamatorias originadas en el tejido adiposo abdominal disfuncional, y difundidas a toda la economía vía portal-hepática, ha sido, durante los últimos cinco años, el aspecto más estudiado en la fisiopatología de la RI y sus consecuencias.

A continuación se revisan algunos datos recientes sobre la importancia de la otra cara de la RI, es decir la regulación negativa en la síntesis y expresión de adipocitoquinas "buenas", muy especialmente de la adiponectina.

Adiponectina. Una nueva opción diagnóstico-terapéutica

Es interesante cómo nuestro conocimiento se complementa ahora con publicaciones sobre el papel de la adiponectina. Partiendo del hecho de que la hipoadiponectinemia es un marcador de mal pronóstico cardiometabólico,¹⁵ a continuación se presentan hallazgos recientes sobre los mecanismos que explican por qué la adiponectina es una molécula cardioprotectora y neuroprotectora. Este fenómeno es de tal magnitud, que se considera a dicha adipohormona como una muy sólida candidata para incorporarse al arsenal terapéutico de las enfermedades coronaria y cerebrovascular.

Esta visión nos permite entender ahora lo que una época reciente se consideró como la paradoja de "la carencia de una adipohormona en un ambiente de adiposidad visceral".¹⁶ La paradoja se resuelve al entender que la fisiopatología de la RI causada por la obesidad abdominal se caracteriza tanto por un nocivo incremento de las adipocitoquinas proinflamatorias como por una –también nociva– reducción de la adipocitoquina antiinflamatoria por excelencia, la adiponectina.

En estudios epidemiológicos se demostró en forma sólida y repetidamente la correlación entre hipoadiponectinemia y obesidad abdominal. Asimismo se documentó la relación entre DBT y ECV, con niveles bajos de adiponectina. Como apoyo a toda esa evidencia epidemiológica, ahora empieza a consolidarse el conocimiento de los mecanismos intrínsecos por los cuales la adiponectina es una molécula cuya concentración se correlaciona inversamente con la presencia y el pronóstico de la ECV.¹⁷

En un sentido positivo, Shinmura y col.¹⁸ determinaron el mecanismo por el cual la adiponectina tiene un efecto cardioprotector. Partiendo de la base de que la restricción calórica se asocia a un efecto cardioprotector, incluso a la prolongación de la supervivencia, y que la restricción calórica determina elevación en la concentración de adiponectina,¹⁷ estos autores demostraron que dicho efecto cardioprotector de la restricción calórica está relacionado con la elevación "reactiva" en el nivel de adiponectina. Ellos documentaron en un modelo con animales que la fracción de alto peso molecular de la adiponectina incrementa su concentración después de períodos variables de restricción calórica y estimula la cascada enzimática de la AMPK. Lo anterior, bajo condiciones de isquemia miocárdica, estimula la captación de sustratos para la glucólisis y la producción de ATP.

Este mecanismo es una sólida explicación mecanicista de la asociación entre ayuno (restricción calórica), incremento en la concentración de adiponectina, cardio-protección y quizá prolongación de la supervivencia. En otros términos, la restricción calórica crearía un fenómeno de precondicionamiento miocárdico a la isquemia, estimulando la síntesis de adiponectina y con ello la producción de fosfatos de alta energía a través de la estimulación de la AMPK.

Nishimura y col.¹⁹ publicaron recientemente la primera prueba de que la adiponectina circulante se une a la matriz extracelular –colágeno I y III– de los vasos arteriales de territorios cerebrales isquémicos, y protege al cerebro contra el daño isquémico, a través de la estimulación por fosforilación de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), con incremento en la producción de óxido nítrico y en la perfusión vascular nativa y colateral hacia el territorio isquémico. Previamente se demostró que la AMPK tiene como sus sustratos en la célula endotelial la Akt y la eNOS.^{20,21}

Estas observaciones son concordantes con las de Shinmura y col. y sustentan la teoría de que la adiponectina, al concentrarse en zonas de isquemia tisular por lesión endotelial-vascular y unirse a sus receptores de membrana específicos, estimula la cascada enzimática de la AMPK, y ésta, a su vez, estimula otros sustratos enzimáticos como la eNOS con producción de óxido nítrico y sus benéficas acciones subrogadas (Figura 6).

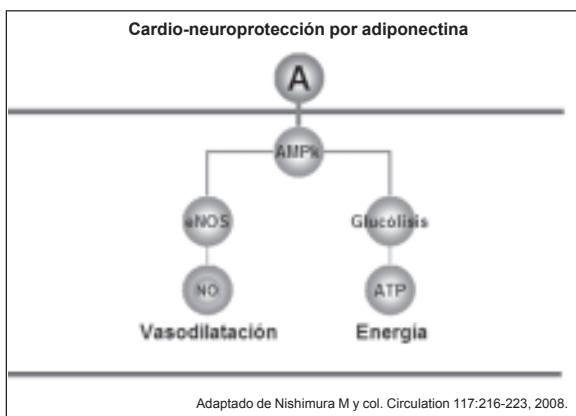


Figura 6. La adiponectina, a través de sus receptores de membrana específicos, estimula la AMPK. Al fosforilarse, esta quinasa estimula la activación de otros sustratos enzimáticos como la eNOS y las enzimas involucradas en la glucólisis. De esta forma, la adiponectina es una adipohormona, neuroprotectora y cardioprotectora por su capacidad de inducir, en estados de isquemia tisular, vasodilatación y generación de fosfatos de alta energía.

Ambos hallazgos brindan una explicación básica de la relación plenamente demostrada en estudios epide-

miológicos entre hipoadiponectinemia y obesidad y sus complicaciones como DBT y ECV. Por otra parte, abren la posibilidad para estrategias terapéuticas que por medio de suplementar o estimular la síntesis de adiponectina protejan órganos como el cerebro o el corazón del daño por isquemia y reperfusión en sujetos con SM.

Conclusión

Es una hipótesis muy bien sustentada la que liga la obesidad infantil, condicionada por la alta carga calórica y la poca actividad física, como el disparador hacia la escena clínica como SM, el estado de RI de quienes durante su desarrollo prenatal adquirieron esta condición de insensibilidad periférica a la insulina por desnutrición materno-fetal o disfunción placentaria o ambas (teoría de la plasticidad genética).

La relación entre el perímetro de la cintura abdominal/ perímetro de la cadera es un sólido indicador pronóstico de ECV. Su simpleza, valor predictivo y superioridad sobre el perímetro de cintura y el índice de masa corporal lo colocan como el mejor marcador clínico de adiposidad corporal.

La adiponectina, en estados de isquemia tisular, es una adipohormona con acción cardioprotectora y cerebroprotectora. La estimulación de la AMPk y de sus cascadas enzimáticas subrogadas (eNOS) es el mecanismo intrínseco por medio del cual se explica el incremento en la formación de ATP y de la vascularidad nativa y colateral dependiente de la adiponectina. De esta forma se explica la relación inversa entre los niveles de adiponectina y la incidencia y pronóstico de la ECV en sujetos con SM (a menor adiponectina, peor pronóstico).

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

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

Bibliografía

- Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: An alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 353:1789-1792.
- Barker DJ, Bagby SP. Developmental antecedents of cardiovascular disease: a historical perspective. *J Am Soc Nephrol* 16:2537-2544, 2005.
- Pfab T, Slowinski T, Godes M, Halle H, Priem F, Hocher B. Low birth weight, a risk factor for cardiovascular diseases in later life, is already associated with elevated fetal glycosylated hemoglobin at birth. *Circulation* 114:1687-1682, 2006.
- Ludwing DS. Childhood obesity. The shape of things to come. *N Engl J Med* 357:2325-2327, 2007.
- Baker J, Olsen LW, Sorensen TIA. Childhood body mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 357:2329-2337, 2007.
- Domingo KB, Coxson P, Pletcher MJ, Lightwood J, Goldman L. Adolescent overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 357:2371-2379, 2007.
- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stenhouwer CDA, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn study. *Circulation* 112:666-673, 2005.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 112:3066-3072, 2005.
- Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Buchan I, Day N, Khaw KT. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort. *Circulation* 116:2933-2943, 2007.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366:1640-1649, 2005.
- Morales Villegas E. Síndrome X vs Síndrome Metabólico. Entendiendo sus coincidencias y diferencias hacia una «nueva cardiología». *Arch Cardiol Mex* 76 (Suppl 4):173-188, 2006.
- Taskinen MR. Editorial. Is metabolic syndrome the main threat to human health in the twenty-first century. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 27:2275, 2007.
- Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. Role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2062-2068, 2005.
- Gustafson B, Hammarstedt A, Anderson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue. A culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 27:2276-2283, 2007.
- Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 74:11-18, 2007.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoaka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257:79-83, 1999.
- Dyck JRB. Editorial. The ischemic heart. Starving to stimulate the adiponectin-AMPk signaling axis. *Circulation* 116:2779-2781, 2007.
- Shimura K, Tamaki K, Saito K, Nakano Y, Tobe T, Bolli R. Cardioprotective effects of short-term caloric restriction are mediated by adiponectin via activation of AMP-activated protein kinase. *Circulation* 116:2809-2817, 2007.
- Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, Shibata R, Qiu J, Kudo Ch, Shin HK, Moskowitz A, Ouchi N. Adiponectin prevents cerebral-ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanisms. *Circulation* 117:216-223, 2008.
- Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 279:1304-1309, 2004.
- Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 278:45021-45026, 2003.

Farmacología y aplicabilidad de los andrógenos transdérmicos en hombres ancianos con hipogonadismo

Transdermal androgens: pharmacology and applicability to hypogonadal elderly men

Niloufar Ilani, Professor of Medicine, Chief, Division of Endocrinology, Metabolism, and Nutrition. Endocrinology, Harbor-UCLA Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, EE.UU.

Christina Wang, Harbor-UCLA Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, EE.UU.

Ronald S. Swerdloff, Harbor-UCLA Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, EE.UU.

Abstract

Transdermal testosterone gels have proven to be an efficacious means of delivering testosterone to hypogonadal men. Patches, gels and creams have been used in testosterone transdermal formulations. Patches suffered from problems either with adherence or skin irritability. Gels have favorable pharmacokinetics, little skin irritability and have been well received by clinicians and users; however, they have a potential problem of transfer from male patient to female partner or children. More data based on properly controlled and powered studies showing that older hypogonadal men respond as well as younger hypogonadal men to testosterone therapy across all endpoints would be desirable. Nevertheless, the available data on T effects on fat, muscle and bone indicate that age does not prevent responsiveness. Thus, in the authors' opinions transdermal testosterone may be administered to older men with hypogonadal serum T levels and symptoms consistent with androgen deficiency. The rapid off time of both patches and gels as compared to long acting injectable testosterone preparations may provide a preferred treatment modality for older men who because of age may have a potential higher risk of adverse events including androgen responsive prostate cancer.

Key words: testosterone, androgen, hypogonadism, transdermal, gels



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

Resumen

Los geles de testosterona transdérmica han probado ser un medio eficaz para administrar testosterona a hombres con hipogonadismo. Se han utilizado parches, geles y cremas en formulaciones de testosterona transdérmica. Los parches presentaban problemas con la adherencia o la irritabilidad cutánea. Los geles tienen una farmacocinética favorable, poca irritabilidad cutánea y han sido bien recibidos por médicos y usuarios; sin embargo, presentan el problema potencial de la transferencia del hombre a la mujer o a los hijos. Sería conveniente contar con más datos basados en estudios correctamente controlados y bien diseñados que muestren que los hombres de edad avanzada con hipogonadismo responden tan bien como los más jóvenes a la terapia con testosterona según todos los criterios de valoración. No obstante, los datos disponibles sobre los efectos de la testosterona en tejido adiposo, músculo y hueso indican que la edad no impide la respuesta. Por lo tanto, es nuestra opinión que la testosterona transdérmica puede administrarse a hombres de edad avanzada con concentraciones séricas de testosterona hipogonádicas y síntomas compatibles con una deficiencia de andrógenos. El rápido tiempo de consumo tanto de los parches como los geles, en comparación con los preparados de testosterona inyectables de acción prolongada, puede proporcionar una modalidad terapéutica preferida en los hombres de edad avanzada, quienes debido a su edad pueden correr mayor riesgo de eventos adversos, como el cáncer de próstata que responde a los andrógenos.

Palabras clave: testosterona, andrógenos, hipogonadismo, transdérmico, geles

Introducción

La terapia de reposición de testosterona en hombres jóvenes y de mediana edad con hipogonadismo es ampliamente aceptada por médicos y pacientes. La deficiencia de andrógenos, definida como concentraciones de testosterona en suero, testosterona libre o biodisponible por debajo del rango de referencia en los hombres adultos sanos, tiene lugar con una tasa creciente por cada década de vida después de los 40 años. En los Estados Unidos, se calcula que para el año 2030 los individuos de sexo masculino representarán el 43% de la población de

65 años o más. Aunque la estimación difiere entre las poblaciones y los umbrales varían en diferentes estudios, se ha estimado que el 20% de los hombres sanos en la sexta década de la vida y el 30% de los que se encuentran en la séptima década tienen concentraciones de testosterona más bajas que el rango de referencia de los hombres más jóvenes y sanos.¹ Algunos de estos hombres mayores con concentraciones bajas de testosterona en suero, pero no todos ellos, tienen síntomas o signos similares a los de los hombres más jóvenes con hipogonadismo. Los síntomas como pérdida de energía, depresión del estado de ánimo, disminución de la libido, disfunción eréctil, disminución de la masa y la fuerza muscular, aumento de la masa adiposa, fragilidad, osteopenia y osteoporosis no son específicos de la deficiencia de testosterona.² La falta de especificidad de los síntomas y de un instrumento validado que pueda cuantificar con precisión el hipogonadismo ha

Recepción: 12/12/2007 - Aprobación: 28/7/2008
Primera edición, www.sicisalud.com: 13/2/2009

Enviar correspondencia a: Ronald S. Swerdloff, Harbor-UCLA Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute, CA 90502, Torrance, EE.UU.
swerdloff@labiomed.org

hecho que estos síntomas sean atribuidos por algunos médicos y agencias reguladoras al "envejecimiento normal". Por lo tanto, el tratamiento de los hombres de edad avanzada con hipogonadismo ha sido tema de un debate considerable. El *Institute of Medicine* en los Estados Unidos ha revisado la información disponible y ha argumentado que es conveniente contar con más datos sobre la eficacia de dicho tratamiento antes de determinar el riesgo a gran escala de la testosterona u otra terapia de reposición de andrógenos en ancianos.³ Esta breve revisión se basa sobre la información actualmente disponible. Mediante un ensayo de eficacia a gran escala con múltiples medidas de resultado se intenta resolver la cuestión de la eficacia del tratamiento con testosterona de hombres de edad más avanzada con hipogonadismo; sin embargo, los datos definitivos tardarán 5 o 6 años.

Durante muchos años, el tratamiento del hipogonadismo se limitó a ésteres de testosterona inyectables y orales de acción corta y andrógenos modificados. Los últimos esteroides 17-alquilados son agentes potencialmente hepatotóxicos. Los inyectables (cipionato y enantato de testosterona) que se utilizan en la actualidad en los Estados Unidos requieren su administración intramuscular aproximadamente cada 2 semanas. La farmacocinética de estas fórmulas conduce a picos y valles. Existen actualmente sustancias inyectables (undecanoato de testosterona) de acción más prolongada (tres meses) en Europa, Australia y Asia, y en ensayos clínicos de los Estados Unidos. Los últimos años han conducido al resurgimiento del interés en la farmacología de los andrógenos y han surgido numerosas fórmulas nuevas y vías de administración.⁴ Los preparados de andrógenos transdérmicos (parches, cremas y geles) están disponibles desde los últimos 18 años y han capturado gran parte del mercado farmacéutico de los andrógenos en muchos lugares del mundo.

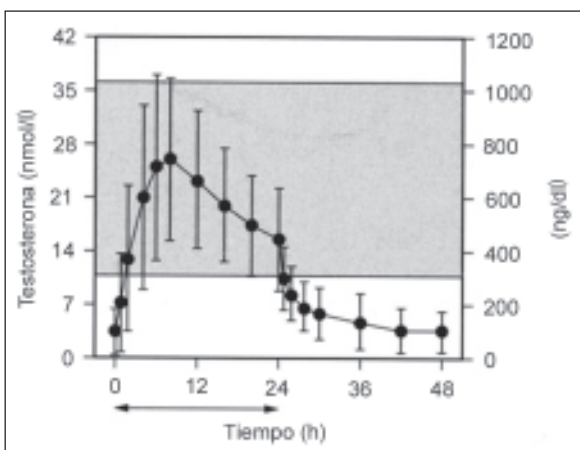


Figura 1. Concentraciones en suero (media \pm SD) de testosterona durante la aplicación nocturna de dos sistemas de testosterona distintos del escroto en la espalda de 34 hombres con hipogonadismo y después de ella. El área sombreada indica el rango normal de testosterona (adaptado con autorización de Miekle y col., 1996).

Efectos de la terapia de reposición de testosterona en los ancianos

Disfunción sexual

El envejecimiento en los hombres se asocia con una declinación de la función sexual. Algunos estudios transversales y longitudinales demuestran que la libido y la función eréctil disminuyen linealmente de los 20 a los 70 años de edad.⁵⁻⁷ Existen muchos estudios que mues-

tran que la terapia de reposición de testosterona mejora la disfunción sexual en los hombres en un amplio rango de edades.⁸ Se ha observado una relación importante entre bajos niveles de testosterona y disminución de la libido.⁹ El umbral exacto de las concentraciones de testosterona en suero y los síntomas difieren según el criterio de valoración y las herramientas utilizadas para medir la disminución del rendimiento. En una comunicación, la frecuencia de disfunción sexual aumenta con concentraciones de testosterona en suero por debajo de 225 ng/dl.¹⁰ Un metanálisis de estudios controlados con placebo en los últimos 30 años mostró que el tratamiento con testosterona mejora la disfunción sexual en los hombres en un amplio rango de edades cuando la concentración basal de testosterona promedio está por debajo de 346 ng/dl.¹¹ Aunque los datos que demuestran beneficios del tratamiento con testosterona de los ancianos sobre la función sexual son incompletos, este metanálisis proporciona ciertas pruebas de que la función sexual puede mejorarse con el tratamiento con testosterona en los ancianos.

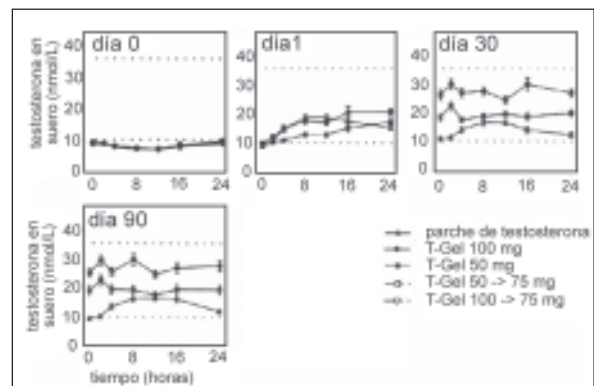


Figura 2. Concentraciones en suero (media \pm SEM) de testosterona antes (día 0) y después de aplicaciones transdérmicas de testosterona los días 1, 30 y 90. La hora 0 fue 0800 horas, cuando habitualmente comienza la extracción de muestras de sangre. El día 90, la dosis en los sujetos que aplicaron gel de testosterona 50 o 100 mg era titulada hacia arriba o abajo cuando las concentraciones de testosterona en suero previas a la aplicación estaban por debajo o por encima del rango normal para el hombre adulto, respectivamente. Las líneas de puntos indican el rango normal del adulto (adaptado con autorización de Swerdloff y col., 2000).

Masa muscular

La disminución de la fuerza muscular y el deterioro de la movilidad se asocia con baja concentración de hormonas sexuales en los hombres.¹² La calidad de vida relacionada con la salud informada por los pacientes mostró que una baja concentración de testosterona en suero tiene efectos adversos en el paciente con cáncer de próstata que recibe terapia de privación de andrógenos.¹³ Un estudio en hombres de 65 años y mayores con concentraciones de testosterona en suero por debajo de 350 ng/dl demostró que luego de 36 meses de reposición con enantato de testosterona (200 mg IM cada 2 semanas) lograron una mejoría importante en el desempeño físico, en la fuerza de prensión de la mano y aumentaron la masa corporal magra en comparación con los valores basales y el placebo.¹⁴ Otro estudio que utilizó parches de testosterona también mostró que los hombres mayores presentan mayor masa magra y disminución de la masa grasa pero no mostró un aumento de la fuerza de flexión y la extensión de la rodilla.¹⁵

Riesgo cardiovascular

Los datos existentes son insuficientes para determinar definitivamente si la testosterona tiene algún efecto -ad-

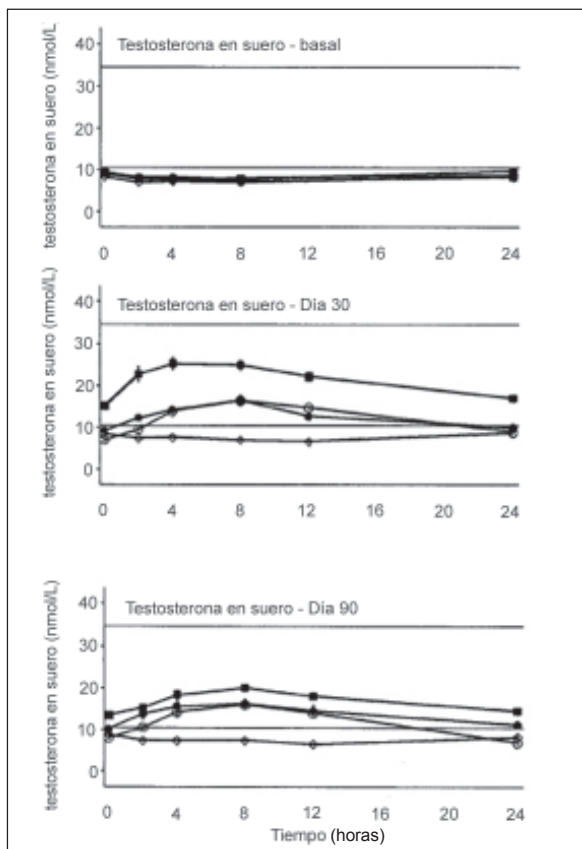


Figura 3. Concentraciones de testosterona en suero antes (basales) y después del tratamiento con el fármaco en estudio administrado por vía transdérmica diariamente hasta durante 90 días. Estas muestras son de los días 30 y 90; las horas son después de la administración del gel en la piel. La hora 0 fue aproximadamente 0800 h. Las líneas horizontales sólidas indican el rango de los hombres adultos (10.4-34.7 nmol/litro) ●, 5 g/d; ■, 10 g/dosis; ○, parche en T 5 mg/dosis; ◇, placebo (adoptado con autorización de C. Steidle y col., 2003).

verso o beneficioso— sobre la enfermedad cardiovascular, pero la mayoría de los datos epidemiológicos disponibles se orientan contra de los efectos adversos y a favor de los efectos positivos.¹⁶⁻¹⁸ Un estudio observacional con más de mil hombres de 40 a 79 años mostró que las concentraciones séricas de testosterona se correlacionaron inversamente con la hipertensión y la prevalencia de riesgo de diabetes.¹⁹ Varios estudios mostraron una correlación inversa en hombres de mediana edad y ancianos entre testosterona en suero y síndrome metabólico.^{20,21,22} La testosterona ha sido estudiada en una cantidad muy pequeña de hombres con coronariopatía e hipogonadismo, y el estudio mostró mejoría en la calidad de vida y retraso del tiempo hasta la isquemia durante la prueba de caminata.²³ Estos estudios preliminares han conducido a algunos autores a sugerir que la reposición de testosterona en los hombres con hipogonadismo puede tener alguna ventaja cardiovascular.²⁴

Andrógenos y función cognitiva

La privación de andrógenos puede tener efectos sobre la memoria, paralelos a los efectos neurobiológicos sobre el hipocampo (es decir, efectos sobre la concentración y retención de nueva información).²⁵ Se ha observado una asociación marginal pero selectiva entre declinación de testosterona, estradiol y rendimiento cognitivo durante la terapia de privación de andrógenos en hombres con cáncer de próstata.²⁶ En otros estudios, la terapia intervencionista con testosterona mejoró la calidad global de vida en pacientes con enfermedad de Alzheimer y tuvo efectos

mínimos sobre la cognición.²⁷ Algunos ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento con testosterona sobre la cognición en hombres ancianos han tenido baja potencia y los resultados han sido incongruentes.^{15,28,29}

Síndrome metabólico

Tanto el envejecimiento como el hipogonadismo conducen a un aumento de la grasa corporal. El tratamiento con testosterona de los hombres jóvenes y ancianos con hipogonadismo ha demostrado reducir el contenido de grasa corporal y visceral.^{15,30,31} Como la obesidad es un factor de riesgo para el síndrome metabólico, la reducción de la grasa corporal con el tratamiento con testosterona reduce —en teoría— la tendencia al síndrome metabólico. Se ha comunicado en forma independiente que las concentraciones mayores de testosterona y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) se asocian con mayor sensibilidad a la insulina y posible reducción del riesgo de síndrome metabólico en el hombre que envejece. Los aumentos en la testosterona o la SHBG en suero podrían desempeñar un papel protector en la diabetes y la enfermedad cardiovascular posteriores en los hombres que envejecen.³² Como la SHBG se eleva con la edad y la testosterona en suero cae con la edad, el tratamiento con testosterona disminuye la SHBG mientras que aumenta las concentraciones séricas de testosterona; por lo tanto, los beneficios potenciales de cualquiera de ellos pueden ser parcialmente neutralizados por los otros; sin embargo, se necesitan claramente datos adicionales para una explicación más amplia.

Densidad mineral ósea

La variación de la testosterona libre dentro del intervalo normal es un elemento de predicción independiente pero leve de la densidad mineral ósea (DMO) en sitios óseos predominantemente corticales, y un elemento de predicción de fracturas relacionadas con osteoporosis previa en hombres ancianos.³ La testosterona exógena en los hombres mayores con niveles basales bajos de testosterona mostró una DMO aumentada en 9% a 10% en la columna y en 2% en la cadera con 36 meses de tratamiento con testosterona inyectable.³⁴

En otro estudio, el tratamiento con testosterona de hombres ancianos con hipogonadismo durante 36 meses condujo a un aumento de la DMO de la columna lumbar en un 7.5% y en el trocánter en un 4%, así como a un aumento de la masa libre grasa, la eritropoyesis y la sensación de energía. El efecto pico sobre la DMO en este estudio tuvo lugar a los 24 meses de tratamiento.³⁵

Apnea del sueño

Los hombres que presentan apnea del sueño pueden ser obesos y tienen concentraciones de testosterona en suero más bajas; el tratamiento de la apnea del sueño puede restablecer las concentraciones de testosterona en suero hasta la normalidad.³⁶

Existen ciertas pruebas que, aunque débiles, son sugestivas de que el tratamiento de hombres con hipogonadismo con testosterona en dosis mayores puede conducir a un aumento de la apnea e hipopnea durante el sueño y puede exacerbar la apnea obstructiva del sueño.³⁷⁻⁴² Otros autores han argumentado que la reposición fisiológica de testosterona a través de la reducción de la grasa visceral y la mejoría de la fuerza muscular puede mejorar la apnea del sueño en algunos hombres con hipogonadismo.

Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento

El tratamiento con testosterona es recomendado por la mayoría de las pautas clínicas en hombres sintomáticos con una deficiencia mensurable de andrógenos, para inducir y mantener las características sexuales secundarias y mejorar la función sexual, la sensación de bienestar, la masa y fuerza muscular, y la densidad mineral ósea. No se recomienda la testosterona en pacientes con cáncer de mama o de próstata, un nódulo o induración prostática palpable o niveles de antígeno prostático específico mayores de 3 ng/dl, eritrocitosis, hiperviscosidad, apnea obstructiva del sueño no tratada, síntomas urinarios inferiores graves o insuficiencia cardíaca de clase III o IV.⁴³

Farmacología de los andrógenos transdérmicos

La piel absorbe compuestos esteroideos hasta un grado suficiente como para permitir la aplicación en la piel de parches, geles y cremas que contienen testosterona. La absorción puede aumentar con solventes como alcohol y otros excipientes.

Parches escrotales

Hace muchos años se utilizaban aplicaciones directas de cremas que contenían testosterona y eran preparadas en farmacias pero el primer preparado transdérmico satisfactorio de testosterona de venta comercial fue un parche de testosterona. Estos parches eran membranas poliméricas de 40 a 60 cm² cargadas con 10 o 15 mg de testosterona y aplicadas en la piel del escroto (parche escrotal). Se seleccionó la piel del escroto porque era delgada y sumamente vascular, lo que aseguraba así un mejor transporte desde la membrana al paciente.⁴⁴ La farmacocinética de este preparado condujo a concentraciones medias de testosterona en suero en el intervalo normal y se observaron concentraciones pico alrededor de 12 horas después de la aplicación.⁴⁵⁻⁴⁹ La aplicación del parche requirió la colocación de pinzas en el vello o el rasurado para permitir una suficiente adherencia a la piel como para lograr una transferencia óptima del fármaco desde la membrana hasta el paciente. Los parches eran aplicados una vez al día por la mañana o por la noche y se argumentó que el patrón diario resultante de testosterona en suero imitaba el patrón fisiológico de testosterona en suero sin efectos importantes de acumulación. La testosterona entregada por esta vía fue aromatizada a estradiol (E2) de forma normal con relaciones testosterona:estradiol normales resultantes. Por el contrario, la dihidrotestosterona (DHT) en suero habitualmente estaba por encima del rango fisiológico, presumiblemente debido a una mayor actividad de 5 alfa reductasa en la piel del escroto.⁴⁹ Las concentraciones de DHT elevadas producidas por los parches escrotales provocaron una preocupación considerable pero las concentraciones de andrógenos totales estaban dentro del intervalo normal y no se observó ningún efecto perjudicial obvio debido a este medio de entrega. La terapia prolongada (de hasta 10 años) con el parche escrotal mostró concentraciones de testosterona y estradiol en estado de equilibrio dentro del rango normal y concentraciones de DHT algo suprafisiológicas pero ningún efecto adverso no anticipado.⁵⁰

Parches para sitios distintos del escroto

A pesar del buen éxito farmacológico de los parches escrotales, no representaban un sistema de entrega ideal

por la necesidad de colocar pinzas en el vello y la escasa adherencia a las superficies irregulares y curvas de la piel del escroto. Además, muchos hombres jóvenes con hipogonadismo tenían escrotos hipoplásicos y los parches eran demasiado grandes para la superficie de piel disponible. A mediados de la década de 1990 se desarrollaron parches más pequeños que contenían un reservorio de testosterona en una base de alcohol con los que se probó entregar testosterona desde sitios en los que la piel fuera más gruesa, como el brazo, el dorso y el abdomen, como para normalizar las concentraciones séricas de testosterona en los hombres con hipogonadismo. El parche Androderm[®] fue utilizado ampliamente y proporcionó concentraciones de testosterona y estradiol en suero similares al parche escrotal (Figura 1). Las concentraciones de DHT en suero eran menores que después de la aplicación escrotal y a menudo se encontraban dentro del rango normal.⁵¹⁻⁵³ Debido al contenido de alcohol del reservorio y al sistema cerrado, producía irritación cutánea hasta en el 60% de los pacientes; el 10% al 15% de los usuarios suspendieron el uso.⁵⁴⁻⁵⁶ Los esfuerzos por reducir la irritación cutánea mediante el pretratamiento del sitio del parche con una crema de glucocorticoides fueron parcialmente exitosos. Poco después de la introducción del parche Androderm[®], su fabricante ofreció un nuevo parche, para sitios distintos del escroto, que se podría aplicar en otro sitio. Este nuevo parche produjo menos irritación cutánea (12% de prurito y 3% de eritema)⁵⁷ pero tenía problemas de adhesividad.

Nuevos parches se encuentran en etapa experimental. Se ha introducido un nuevo parche que utiliza DEETS como incipiente y que está aprobado en Europa; los datos preliminares indican que puede ser posible la aplicación en días alternos con buenas concentraciones sin gran irritación cutánea.⁵⁸

Preparados de gel de testosterona

Los geles hidroalcohólicos fueron desarrollados en la década de 1990 para la entrega de pequeñas moléculas a través de la piel. Un gel de DHT (Andractim[®]) es comercializado en Francia y Bélgica desde hace muchos años para el tratamiento del hipogonadismo.⁵⁹ Los geles hidroalcohólicos difieren de las cremas en que son semisólidos cuando son dispensados pero se tornan líquidos rápidamente y se secan velozmente dejando pocos residuos. Se han realizado ensayos clínicos con geles de DHT en los Estados Unidos⁶⁰ pero no se ha publicado aún el análisis de su eficacia.

En 2000, un gel hidroalcohólico incoloro al 1% que contiene 25 o 50 mg de testosterona en 2.5 o 5 g de gel fue aprobado para uso clínico en el hipogonadismo. El gel se seca en menos de 5 minutos sin dejar un residuo visible sobre la piel. Un reservorio cutáneo de testosterona permite la persistencia de las concentraciones relativamente constantes de testosterona en suero. Aproximadamente, el 9% al 14% de la testosterona en el gel es biodegradable. La aplicación del gel de testosterona aumentó las concentraciones de testosterona en suero en el rango normal dentro de la hora de la aplicación.⁵⁶ Se lograron concentraciones séricas en estado de equilibrio 48-72 horas después de iniciado el tratamiento, mientras que se observan las concentraciones de testosterona en suero previas al tratamiento dos o tres días después de suspender la aplicación.

La farmacocinética a largo plazo del gel transdérmico de testosterona (AndroGel[®]; Testogel[®]) fue evaluada en 227 hombres con hipogonadismo.⁶¹ Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la aplicación de 5 o 10 g del

gel de testosterona o dos parches de testosterona en sitios distintos del escroto. Después de 90 días de tratamiento con gel de testosterona, se tituló la dosis de forma ascendente (5 a 7.5 g) o descendente (10 a 7.5 g) cuando las concentraciones séricas de testosterona antes de la aplicación estaban fuera del rango normal para hombres adultos. Durante el tratamiento prolongado, las concentraciones séricas medias de testosterona se mantuvieron en el rango normal medio con 5 g de gel y en el rango normal superior con la aplicación de 10 g de gel (Figura 2). La aplicación de gel de testosterona condujo a aumentos proporcionados a la dosis en la DHT y el estradiol en suero así como a disminuciones de las gonadotropinas desproporcionadas en relación con la dosis.

Las ventajas del gel de testosterona sobre el parche son la menor incidencia de irritación cutánea, la facilidad de aplicación, la invisibilidad del gel desecado y la capacidad para entregar testosterona dependiente de la dosis hasta el rango normal bajo, intermedio o alto. Un efecto colateral adverso potencial de la aplicación del gel de testosterona es la transferencia de la hormona a las mujeres o niños con un contacto estrecho con la piel. Es posible evitar la transferencia de testosterona transdérmica desde la piel si se la cubre con vestimentas o se toma una ducha una vez aplicado el gel. Este preparado ha ganado un lugar importante en el mercado de las fórmulas de andrógenos en Europa y los Estados Unidos, aunque es comercializado con un precio ligeramente superior que los parches y un precio mucho mayor que la testosterona inyectable.

En 2003, un segundo gel de testosterona (Testim®) fue introducido en los Estados Unidos y ahora se encuentra disponible en otros países. Este gel es preparado en un tubo comprimible que contiene 50 mg de testosterona en 5 g de gel con base de alcohol (similar a los envases de AndroGel). Se puede aplicar en la piel uno o dos tubos de gel. Dos estudios controlados aleatorizados recientes demostraron un aumento de las concentraciones de testosterona en suero, dependiente de la dosis, hasta el rango normal en hombres con hipogonadismo después de 90 días de aplicación de 5 g/dosis o 10 g/dosis de otro gel tópico hidroalcohólico que contiene testosterona al 1% comparado con parches de testosterona para piel distinta del escroto (n = 208)⁶² o comparados con parches de testosterona para piel distinta del escroto y gel placebo (n = 406) (Figura 3). Noventa días de tratamiento demostraron que la dosis de 100 mg aumentaba la masa corporal magra en 1.7 kg y reducía la grasa corporal en 1.2% (significativamente mayor que Androderm o control con placebo). También se observaron mejorías en las erecciones espontáneas, el deseo sexual y la motivación.^{8,56} En estudios separados, se comparó Testim con AndroGel en dosis iguales y se halló que las concentraciones sanguíneas de

testosterona, dihidrotestosterona y testosterona libre eran moderadamente mayores, por dosis, con Testim.⁶³

La aplicación de un tercer preparado de gel (TGW) que contiene 5 g/dosis de un gel hidroalcohólico al 2.5% aumentó las concentraciones séricas de testosterona hasta un rango normal en 14 hombres normales con supresión de gonadotropinas.⁶⁴ El lavado de la piel después de 10 minutos no influyó en el perfil farmacocinético. No se pudo detectar ninguna transferencia interpersonal de testosterona después de la evaporación del vehículo alcohólico de este gel de testosterona⁶⁵ en hombres cuyas concentraciones de testosterona fueron suprimidas por un progestágeno. Este preparado de gel también puede administrarse en una dosis de 1 g/dosis en la piel del escroto. Algunos estudios controlados y aleatorizados en curso en pacientes con hipogonadismo indican la eficacia y la practicabilidad de la administración de este gel en la piel normal o del escroto.

Nueva fórmula de andrógenos transdérmicos

Se está desarrollando una nueva fórmula líquida de testosterona, que puede aplicarse en la piel a través de un aplicador con dosímetro. Esta fórmula se encuentra actualmente en un ensayo clínico en fase II con el objetivo de incorporar todas las ventajas de los productos transdérmicos, mientras se evalúan sus desventajas. También se encuentran en ensayos clínicos geles nuevos con diferentes características de entrega.

Aplicación del tratamiento en ancianos con hipogonadismo

Los preparados transdérmicos producen concentraciones sanguíneas elevadas tanto en hombres más jóvenes como de edad avanzada.⁶⁶ Un estudio reciente de Bhasin y col.⁶⁷ demostró que después de la testosterona inyectable los ancianos tratados previamente con análogos de GnRH para reducir los niveles séricos de testosterona hasta las concentraciones de castración pueden tener concentraciones algo mayores de testosterona en suero después de la inyección que los jóvenes. Los beneficios de los distintos criterios biológicos de evaluación de la testosterona fueron similares. La última observación es análoga a los efectos positivos sobre músculo, grasa y deseo sexual observados en hombres ancianos tratados con testosterona transdérmica.^{68,69} Los preparados de testosterona transdérmica tienen una acción corta y las concentraciones séricas retornan a los niveles basales poco después de suspendido el tratamiento y esto podría ser una ventaja sobre los inyectables o implantes de acción prolongada. Si se descubrieran efectos adversos, como valores elevados de antígeno prostático específico o un examen anormal de próstata en un paciente de edad avanzada, la testosterona sérica retornaría a los niveles basales poco después de la suspensión.

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

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

Bibliografía

- Hijazi RA, Cunningham GR. Andropause: is androgen replacement therapy indicated for the aging male? *Annu Rev Med* 56:117-37, 2005.
- Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 26:833-876, 2005.

- Liverman CT, Blazer DG. Testosterone and aging: clinical research directions. Washington, DC: National Academies Press, 2004.
- Qoubaitary A, Swerdloff RS, Wang C. Advances in male hormone substitution therapy. *Expert Opin Pharmacother* 6:1493-1506, 2005.
- Feldman H, Goldstein I, Hatzichristou D, Krane R,

- McKinlay J. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 151:54-61, 1994.
- Bacon C, Mittelman M, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser D, Rimm E. Sexual function in men older than 50 years of age: Results from the health professionals follow-up study. *Ann Intern Med* 139:161-168, 2003.

La edad avanzada no justifica el tratamiento subóptimo en el cáncer de cabeza y cuello; revisión de la literatura

Age alone should not be a reason for substandard treatment in patients with head and neck cancer; a review of literature




Wynia Derks, Columnista Experta de SIC
Consultant in Otorhinolaryngology, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis,
Amsterdam, Países Bajos

Abstract

Elderly patients with head and neck cancer often receive substandard treatment. Numerous publications have shown that radical surgical treatment can be performed safely in elderly patients provided there is no severe comorbidity. Radiotherapy is tolerated very well even in very old patients. Data about combined chemoradiotherapy in the elderly are scarce. Severe comorbidity influences the rate of postoperative complications and can limit tolerance of chemotherapy. A thorough pre-treatment evaluation of a patient's health status and optimization of the patient's medical condition is crucial in elderly patients. However, in a multivariate analysis it was shown that even after correction for comorbidity and other factors, the effect of age on treatment choice remained. Personal opinions of head and neck surgeons, patients, and their family about treatment tolerance and quality of life after treatment can influence choice of therapy. Yet, a quality of life study showed that the impact of treatment on quality of life did not differ between younger and older patients with head and neck cancer. Mistaken assumptions such as «the elderly are less able to cope with major treatment» should not play a role in treatment choice. Standard treatment should always be considered if no severe contraindications exist.

Key words: elderly, head and neck neoplasms, comorbidity, postoperative complications, quality of life

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

Introducción

Los individuos ancianos representan el segmento de crecimiento más rápido de la población en los países desarrollados. Se espera que la población anciana de los Estados Unidos crezca hasta alrededor del 20% de la población para el año 2030.¹ La expectativa de vida aumenta constantemente y en la actualidad es de otros 15 años en las mujeres que alcanzaron los 70 años. A la edad de 80 años es aún de 9 años.² Dado que el riesgo de cáncer aumenta junto con la edad, una cantidad creciente de pacientes

Resumen

Los pacientes ancianos con neoplasias de cabeza y cuello a menudo no reciben el tratamiento adecuado. Muchos trabajos muestran que se puede realizar el tratamiento quirúrgico radical sin peligro en pacientes ancianos siempre que no existan otras enfermedades asociadas. La radioterapia es tolerada muy bien incluso por los muy ancianos. Los datos sobre quimiorradioterapia combinada en esta población son muy escasos. La comorbilidad grave influye en la tasa de complicaciones posoperatorias y puede limitar la tolerancia a la quimioterapia. Una evaluación minuciosa del estado de salud del paciente previa al tratamiento y la optimización de su estado clínico son fundamentales en los ancianos. Sin embargo, en un análisis multivariado se demostró que incluso después de corregir la comorbilidad y otros factores, se mantenía el efecto de la edad sobre la elección del tratamiento. Las opiniones personales de los cirujanos de cabeza y cuello, los pacientes y sus familiares acerca de la tolerancia al tratamiento y la calidad de vida posterior pueden influir en la elección de la terapia. No obstante, un estudio de calidad de vida mostró que el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida no difería entre los pacientes más jóvenes y más ancianos con cáncer de cabeza y cuello. Las presunciones erróneas de que «los ancianos son menos capaces de afrontar un tratamiento mayor» no deben jugar un papel en la elección terapéutica. Siempre se debe considerar el tratamiento estándar si no existen contraindicaciones graves.

Palabras clave: ancianidad, neoplasias de cabeza y cuello, comorbilidad, complicaciones posoperatorias, calidad de vida

ancianos necesitarán tratamiento por cáncer en el futuro. Los cirujanos de cabeza y cuello se enfrentan cada vez más a dilemas terapéuticos relacionados con este grupo de edad. Especialmente en pacientes con estadios tumorales avanzados, el cáncer de cabeza y cuello y su tratamiento tiene un impacto enorme en la vida del paciente. Los pacientes no sólo enfrentan una enfermedad que pone en peligro su vida, sino también a menudo un tratamiento que desfigura e interfiere con algunos de los aspectos más básicos del funcionamiento cotidiano, como hablar, respirar y comer.

Varias publicaciones mostraron que los pacientes ancianos tienen una probabilidad menor de recibir tratamiento óptimo que los pacientes más jóvenes, cualquiera sea el sitio o el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico.³⁻⁹ Es más probable que reciban una única modalidad

Recepción: 31/7/2007 - Aprobación: 27/2/2008

Primera edición, www.sicisalud.com: 8/3/2008

Enviar correspondencia a: Wynia Derks, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, 1090 HM, Amsterdam, Países Bajos
w.derks@olvg.nl

terapéutica en lugar del tratamiento combinado (p. ej., cirugía seguida por radioterapia posoperatoria) y también se realizan menos a menudo resecciones quirúrgicas extensas y reconstrucciones con colgajos libres. La comorbilidad grave puede limitar indudablemente la capacidad de los pacientes ancianos para tolerar el tratamiento intensivo. No obstante, publicamos recientemente que incluso los ancianos saludables tenían menor probabilidad de recibir un tratamiento óptimo que los pacientes jóvenes.³ La elección del tratamiento a menudo no es objetiva y también puede reflejar las opiniones y los prejuicios personales de los cirujanos de cabeza y cuello, los pacientes y su familia acerca de la tolerancia al tratamiento y las preocupaciones sobre las complicaciones. Las presunciones acerca de la falta de apoyo social y la menor calidad de vida después del tratamiento podrían desempeñar también un papel en la determinación de por qué los cirujanos deciden tratar a los pacientes ancianos menos intensamente. Sin embargo, estas presunciones no son apoyadas por pruebas científicas. La selección del tratamiento primario adecuado es un factor pronóstico importante y existe un efecto independiente del tratamiento subóptimo sobre la supervivencia específica del cáncer.^{6,8,9} Por lo tanto, es importante conocer los factores que influyen en este proceso y realizar una elección individual y bien fundamentada del tratamiento.

En esta revisión se consideran los factores clínicos y las razones no médicas relacionadas con la selección de un tratamiento subóptimo en pacientes ancianos con neoplasias de cabeza y cuello.

Tratamiento de las neoplasias de cabeza y cuello en ancianos

Cáncer de cabeza y cuello

Más del 90% de todos los tumores de cabeza y cuello son carcinomas espinocelulares y los sitios más frecuentes de la enfermedad son la cavidad oral y la laringe, y menos a menudo la orofaringe y la hipofaringe.¹⁰ El tratamiento varía con la localización y el tamaño del tumor. Por ejemplo, un carcinoma T1N0 pequeño de las cuerdas vocales puede ser tratado con una sesión de terapia láser CO₂. Por otra parte, muchos pacientes se presentan con estadios tumorales avanzados y necesitan cirugía mayor, como la extirpación completa de laringe e hipofaringe con disección cervical bilateral. En muchos casos se necesitan reconstrucciones con colgajos libres. En años recientes está aumentando el tratamiento de preservación de órganos, que consiste en quimioterapia y radioterapia combinadas.

Cirugía

Los adelantos en las técnicas anestésicas y la medicina de cuidados intensivos en años recientes han convertido actualmente a la cirugía mayor en una opción para los pacientes ancianos. Muchos estudios de cáncer de cabeza y cuello mostraron que el tratamiento quirúrgico radical puede realizarse sin peligro en pacientes ancianos sin un aumento importante de la tasa de complicaciones posoperatorias globales, siempre que no exista ninguna comorbilidad grave.^{5,11-17} Por ejemplo, Boruk y col. observaron en un análisis multifactorial que la edad de 70 años o más no era un indicador pronóstico para el resultado quirúrgico.¹³ No obstante, se observó una fuerte correlación entre morbilidad posoperatoria y enfermedad premórbida. Algunos autores mencionaron que era más probable que los pacientes mayores tuvieran complicaciones pulmonares o cardiovasculares, mientras que era más

probable que el paciente más joven presentara complicaciones relacionadas con las heridas.^{17,18} Una limitación importante de todos estos hallazgos es que los resultados se basan en estudios observacionales. Falta información sobre los pacientes ancianos excluidos de la cirugía y es posible que las tasas de complicaciones y de mortalidad estén subestimadas, dado que se han realizado estudios menos elaborados.

Una reconstrucción con colgajo libre prolonga el tiempo de la cirugía en varias horas y esto aumenta el riesgo de complicaciones perioperatorias.^{11,13} Varios estudios analizaron los resultados de las reconstrucciones con colgajo libre en pacientes ancianos. La mayoría observó que la edad avanzada no afecta el resultado de la cirugía reconstructiva con el uso de colgajos libres.¹⁸⁻²¹ Borggreven y col. investigaron la relación entre comorbilidad y complicaciones posoperatorias en un grupo de 100 pacientes que se sometieron a cirugía ablativa y reconstructiva extensa de la cavidad oral o la orofaringe.²¹ Entre los pacientes con comorbilidad avanzada, el 55% experimentó una complicación clínicamente importante. Si bien la edad tuvo un impacto leve sobre la comorbilidad, no afectó la tasa de complicaciones. Cualquier influencia posible de la edad sobre la tasa de complicaciones fue explicada por la comorbilidad preexistente. Otro estudio investigó 288 pacientes que necesitaron una reconstrucción con colgajo libre.¹⁸ Las complicaciones quirúrgicas menores y el fracaso terapéutico del colgajo no difirieron entre los grupos de edad. Las complicaciones médicas posoperatorias se presentaron en el 12% de los pacientes y fueron más probables con la edad creciente. El análisis multivariado demostró una fuerte correlación entre morbilidad posoperatoria y enfermedad premórbida que explicaría la mayor tasa de complicaciones en los pacientes de edad avanzada. Entre los mayores de 70 años el 58% tenía al menos un trastorno preoperatorio importante que requería tratamiento. Muchos autores arriban a la conclusión de que la seguridad de la cirugía mayor seguida por una transferencia de tejido libre parece estar relacionada con el estado clínico del paciente y no con su edad.^{19,21-24} Sólo algunos estudios comunicaron que la edad era un elemento de predicción importante de las complicaciones clínicas.²⁰ Una explicación posible es que utilizaron la clasificación ASA, relativamente simple, para clasificar la comorbilidad y varios trastornos comórbidos pueden no haber sido detectados. Singh mencionó que si bien la edad avanzada no se asocia con un riesgo elevado de complicaciones, los pacientes de mayor edad pueden ser más sensibles a los efectos de la anestesia prolongada y es probable que presenten complicaciones más graves.²⁶

La mayoría de los pacientes ancianos en todos los grupos mencionados antes tienen entre 65 y 80 años. Muy poco se sabe acerca de los pacientes mayores de 80 años, ya que la mayoría son excluidos de la cirugía. En este grupo de edad muy avanzada los trastornos comórbidos graves son la regla más que la excepción. Un estudio muy pequeño describió las tasas de complicaciones posoperatorias en 13 octogenarios que se sometieron a una reconstrucción con colgajo libre.²⁷ El control de la comorbilidad no eliminó la discrepancia en las complicaciones clínicas entre los octogenarios y los pacientes más jóvenes.

En conclusión, se puede realizar sin peligro un tratamiento quirúrgico radical en pacientes ancianos siempre que no se presenten comorbilidades graves.

Radioterapia

Para prevenir los riesgos asociados con la cirugía en los ancianos, ellos son tratado más a menudo con radioterapia

pia. Algunos estudios retrospectivos evaluaron la radioterapia en esta población. Los resultados mostraron que estos pacientes pueden tolerar series de radioterapia tan bien como los más jóvenes, sin diferencias en las incidencias de efectos colaterales agudos y tardíos.²⁸⁻³¹ Pignon y col. revisaron 1 589 pacientes de los cuales 272 tenían más de 70 años y no observaron diferencias significativas en la aparición de efectos colaterales agudos y tardíos. Sin embargo, el impacto de los grados similares de mucositis pareció ser mayor en los pacientes de mayor edad.³² También los pacientes de más edad (80-90 años) parecieron tolerar la radioterapia, pero los datos están limitados a algunas series de casos.^{28,33}

La radioterapia acelerada e hiperfraccionada puede mejorar el resultado terapéutico pero aumenta la toxicidad. Los pacientes ancianos a menudo son excluidos de estos esquemas terapéuticos especiales. Sólo existe un estudio de 39 pacientes de 70 años y mayores tratados con un esquema de radioterapia acelerada con refuerzo simultáneo. Este estudio mostró toxicidades similares en ancianos y más jóvenes.^{28,33}

Quimiorradioterapia

En la era de la preservación de los órganos, la quimiorradioterapia simultánea desempeña un papel cada vez más importante en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, poco se sabe sobre la toxicidad de la quimioterapia y la radioterapia combinadas en ancianos con neoplasias de cabeza y cuello. Estos pacientes son excluidos a menudo de los ensayos clínicos por el alto riesgo anticipado de toxicidad. La capacidad para eliminar las sustancias químicas se reduce con la edad e influye negativamente en la capacidad de recuperación de los tejidos sanos.⁷ Sólo existen dos estudios que analizaron la quimioterapia en ancianos con tumores de cabeza y cuello. En un estudio prospectivo, 40 pacientes mayores de 70 años fueron tratados con quimiorradioterapia coadyuvante después de la cirugía radical. La terapia coadyuvante fue bien tolerada.³⁴ Sin embargo, los resultados pueden haber estado sesgados porque sólo se incluyeron pacientes en buen estado físico y sanos que habían sido tratados con éxito con la cirugía. El segundo estudio, de Argiris y col., analizó retrospectivamente el resultado en 399 pacientes que recibieron quimioterapia paliativa. Cincuenta y tres (13%) eran mayores de 70 años. La supervivencia al año en los ancianos (26%) fue comparable a la de los más jóvenes (33%). Sin embargo, la nefrotoxicidad grave, la trombocitopenia y la diarrea fueron más frecuentes en los ancianos que en los pacientes más jóvenes.³⁵ En este estudio los pacientes añosos estaban subrepresentados, de modo que es posible que sólo se incluyeran ancianos en buen estado físico. Algunos estudios retrospectivos en tumores sólidos de otras regiones corporales han comunicado que las toxicidades no están aumentadas en los ancianos, mientras que otros estudios sugirieron que los ancianos sufren toxicidades asociadas al tratamiento.³⁶⁻³⁸

Aunque faltan datos sólidos, parece que en un grupo seleccionado de pacientes ancianos sanos la quimioterapia es beneficiosa.

Comorbilidad

Si bien no es una característica del cáncer propiamente dicho, la comorbilidad es frecuente en los ancianos con neoplasias de cabeza y cuello. Muchos fuman y beben, lo que aumenta la probabilidad de enfermedad cardíaca y pulmonar preexistente. Se ha comunicado a menudo que

la comorbilidad de los pacientes es un factor de riesgo importante para las complicaciones clínicas después de la cirugía mayor y la comorbilidad grave limita la tolerancia a someterse a la quimioterapia.^{7,13,20,39,40} Más aun, los ancianos corren mayor riesgo de tener problemas crónicos de salud. En un análisis poblacional grande, de 15 625 pacientes con cáncer, la hipertensión fue el trastorno clínico más frecuente y afectó casi al 50% de los pacientes de 70 años en adelante. Más de un tercio presentaban enfermedad aterosclerótica y el 25% tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁴¹

Una evaluación clínica cuidadosa, que incluya el examen cardíaco, pulmonar y neurológico, es fundamental para identificar a los pacientes con riesgo elevado de complicaciones posoperatorias. Existen varios instrumentos para evaluar comorbilidad y los más utilizados son la clasificación de la *American Society of Anesthesiologist (ASA)*, el *Kaplan-Feinstein Comorbidity Index*, el *Charlson Comorbidity Index*, el Índice de Enfermedades Coexistentes y el Índice de Evaluación de Comorbilidades en Adultos-27. Lamentablemente, todavía no está claro qué escala es la mejor para predecir complicaciones posoperatorias o supervivencia.⁴² Es más importante en la toma de decisiones la gravedad y no la cantidad de trastornos comórbidos, por lo tanto se recomienda utilizar un sistema que proporcione un puntaje de gravedad ponderado a cada trastorno comórbido. Además, es importante recordar que el estado general de salud es definido no sólo por las enfermedades simultáneas sino también por las limitaciones funcionales, el deterioro locomotor, el estado nutricional y el funcionamiento cognitivo.

La optimización del estado clínico del paciente antes del tratamiento es un aspecto vital de la terapia en la población anciana. Por ejemplo, la corrección de la desnutrición puede mejorar sustancialmente el estado clínico.⁷

Razones para no realizar el tratamiento óptimo

La comorbilidad grave puede limitar las opciones terapéuticas en los ancianos, pero después de corregir esta comorbilidad aun menos pacientes añosos reciben un tratamiento óptimo, como se demostró en un estudio publicado en 2005.³ Este estudio prospectivo analizó los datos de 118 pacientes de 78 años o más y de 148 pacientes de 45 a 60 años con un diagnóstico reciente de carcinoma escamoso de la cavidad oral, orofaringe e hipofaringe y laringe sin metástasis a distancia.³ El 38% de los pacientes de 70 años y más recibieron un tratamiento que no era el óptimo comparado con sólo 11% en el grupo de 45 a 60 años. Especialmente en los pacientes muy ancianos se administró con menor frecuencia el tratamiento óptimo. En un análisis de subgrupos observamos que el 64% de los pacientes de 80 años en adelante no recibieron tratamiento óptimo en comparación con un 25% de los pacientes de 70 a 79 años. A cualquier edad, el mayor nivel de comorbilidad se relacionó con un porcentaje mayor de tratamiento no óptimo. Sin embargo, el 13% de los pacientes de 70 años o más sin comorbilidad y el 27% de los que tenían comorbilidad leve recibieron tratamiento subóptimo; en comparación, en el grupo de 45 a 60 años sólo el 2% de los pacientes sin comorbilidad y el 7% con comorbilidad leve no recibieron tratamiento óptimo.

Algunos otros estudios retrospectivos comunicaron los porcentajes de tratamiento subóptimo. Hirano y col. observaron una tasa de tratamiento subóptimo del 26% en un estudio de 119 pacientes de 75 años y mayores.⁸ El 10% no recibió tratamiento óptimo debido a trastornos

comórbidos y el 13% por rechazar el tratamiento. Kusaba y col. observaron un tratamiento subóptimo en el 18% de 236 pacientes mayores de 75 años, el rechazo del tratamiento fue la razón en el 8% de los ancianos.⁹ Sanabria y col. observaron que el 19% de 305 pacientes de 70 años y mayores recibían tratamiento subóptimo. Los trastornos comórbidos representaron la razón primaria de este tratamiento subóptimo en el 9% de los pacientes y el 5% no aceptó el plan terapéutico propuesto.⁵ En nuestro estudio, el 18% de los pacientes en el grupo de 80 años y más, el 9% de los de 70 a 79 años y sólo el 3% de los pacientes de 45 a 60 rechazaron la propuesta de tratamiento quirúrgico.

En comparación con estos estudios, nuestros porcentajes de tratamiento subóptimo son más altos. Pudimos explicar la diferencia porque sólo incluimos pacientes con estadios tumorales mayores (estadio para cavidad oral y faringe > II y para laringe > III). Por el contrario, en los otros estudios se incluyó un grupo de pacientes con un tumor T1. Nosotros seleccionamos los criterios para el estadio tumoral porque los dilemas sobre la elección del tratamiento surgen principalmente en pacientes con tumores avanzados. Un paciente con diagnóstico de un carcinoma de glotis T1N0 puede ser tratado con radioterapia o una única sesión de cirugía con láser de CO₂ y la mayoría de los pacientes ancianos pueden someterse a este tratamiento sin problemas y lo harán.

Fuera de la comorbilidad existen otros múltiples factores que posiblemente podrían influir en la elección del tratamiento. Por lo tanto, se recolectaron datos sobre calidad de vida, síntomas depresivos, apoyo social y la relación entre calidad y expectativa de vida.³ A partir de nuestro estudio de cohorte 105 individuos (71%) en el grupo de pacientes de 45 a 60 años y 78 (66%) pacientes de 70 años y mayores participaron en una entrevista y llenaron un cuestionario antes del tratamiento. En un análisis multifactorial observamos que el estadio tumoral, los trastornos comórbidos, el estado civil (viudez), el dolor en el momento del diagnóstico (menos dolor), considerar la expectativa de la vida menos importante y la edad (> 70) fueron elementos de predicción independientes del tratamiento no óptimo. Esto significa que incluso después de la corrección para estadio tumoral, trastornos comórbidos y otros factores, la edad propiamente dicha parece ser una razón para optar por un tratamiento subóptimo.

La elección del tratamiento fue influida por las preferencias de los pacientes. Mediante un cuestionario especial, se midieron la relación entre calidad de vida y expectativa de vida. Los ancianos que daban menos prioridad a la expectativa de vida recibían más a menudo un tratamiento subóptimo. Esto concuerda con un estudio que demostró que los ancianos desean tener una ventaja mayor de supervivencia antes de elegir un régimen tóxico sobre una alternativa menos tóxica.⁴³

Las presunciones personales de los pacientes y los cirujanos acerca de la menor calidad de vida después del tratamiento pueden impedir que los ancianos obtengan el tratamiento apropiado. Algunos estudios mostraron que los médicos a menudo juzgan la calidad de vida de los pacientes peor de cómo la juzgan los propios pacientes.⁴⁴ Es probable que los cirujanos de cabeza y cuello traten a los pacientes ancianos de modo diferente debido a la falta de conocimiento específico acerca de la tolerancia al tratamiento combinada con la idea de que los ancianos no pueden afrontar la tensión que acompaña al tratamiento mayor.⁴⁵ Los ensayos clínicos aleatorizados a menudo exclu-

yen a los ancianos y esto puede reforzar además la idea de que estos pacientes deben ser tratados de forma diferente.

Calidad de vida después del tratamiento

Nuestros hallazgos no apoyan la presunción general de que el resultado del tratamiento mayor para el cáncer de cabeza y cuello es inferior para los ancianos que para los más jóvenes.^{46,47} Los 78 pacientes de 70 años y mayores y los 105 pacientes de 45 a 60 años que participaron en el estudio de calidad de vida antes del tratamiento fueron seguidos durante un año después de la terapia. Dentro del primer año de seguimiento fallecieron 28 (27%) de los más jóvenes y 19 (24%) de los más ancianos. Con algunas pérdidas de seguimiento esto condujo a un total de 51 ancianos y 70 más jóvenes que completaron los cuestionarios de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento. Fuera de las diferencias en el funcionamiento físico, que no cambiaron durante el tratamiento y que probablemente se relacionaron con el envejecimiento normal, y más dolor en el grupo de edad más joven a los 6 meses, no observamos ninguna diferencia relevante en la calidad de vida entre los ancianos y los más jóvenes. Dado que el tipo de tratamiento difirió entre los grupos de edad, los 63 pacientes más jóvenes y los 24 mayores que recibieron cirugía seguida por radioterapia fueron analizados por separado. No se observaron diferencias significativas en la calidad de vida entre los grupos de pacientes ancianos y más jóvenes a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento. Un año después, los pacientes de ambos grupos comunicaron significativamente más síntomas depresivos y menos apoyo social. Otra vez no hubo diferencias entre los más ancianos y los más jóvenes. Un año después del diagnóstico, el 89% de los pacientes más jóvenes y el 92% de los ancianos dijeron que habrían elegido el mismo tratamiento si volvieran a pasar por la misma situación.

En conclusión, los cánceres de cabeza y cuello y su tratamiento tienen un impacto enorme sobre la calidad de vida, pero este impacto no difiere entre los pacientes más ancianos y los más jóvenes.

No existen otros estudios diseñados explícitamente para evaluar las diferencias en la calidad de vida relacionadas con la edad en pacientes con neoplasias de cabeza y cuello, pero otros dos estudios mostraron que la edad es uno de los factores que influyen en la calidad de vida. Estos estudios concuerdan en que no existe ninguna diferencia relacionada con la edad en la calidad de vida después del tratamiento.^{48,49} Varios trabajos que analizaron otros tipos de cáncer evaluaron las diferencias en la angustia psicológica entre los pacientes más ancianos y más jóvenes. Aunque podría esperarse que los ancianos presenten más problemas para afrontar el cáncer, algunos estudios mostraron realmente que de hecho los más jóvenes experimentan mayor angustia y se encuentran especialmente en riesgo de sufrir depresión después del diagnóstico y el tratamiento.⁵⁰⁻⁵² Esto puede ser explicado por los diferentes papeles sociales y las diferentes expectativas acerca del futuro, que dan origen a diferentes formas de afrontar el cáncer.

Conclusión

Debemos reconocer que el envejecimiento es un proceso sumamente individual. La edad cronológica de un paciente no refleja necesariamente su edad biológica ni física. La elección del tratamiento debe basarse en una evaluación clínica y en las preferencias del paciente, no sólo

en su edad cronológica. Debido a la tasa elevada de trastornos comórbidos en los ancianos, es fundamental una evaluación cuidadosa del estado de salud del paciente previa al tratamiento y la optimización de su estado clínico para proporcionar una buena asistencia del cáncer. Además, los deseos y la motivación del paciente son esenciales en el proceso de toma de decisiones. Sin embargo, los médi-

cos deben estar alertas del hecho de que los ancianos pueden rechazar una propuesta de tratamiento a causa de la mala información. Las presunciones erróneas como "los ancianos son menos capaces de afrontar un tratamiento mayor" no deben ser tenidas en cuenta. Siempre se debe considerar el tratamiento óptimo cuando no existen contraindicaciones graves.

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

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

Bibliografía

1. U.S. Census Bureau. US interim projections by age, sex, race, and hispanic origin. Internet Communication. www.census.gov/ipc/www/usinterimproj. 2004.
2. Arias E. United States life tables, 2003. Natl Vital Stat Rep 54:1-40, 2006.
3. Derks W, De Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA. Reasons for non-standard treatment in elderly patients with advanced head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 262:21-6, 2005.
4. Sarini J, Fournier C, Lefebvre JL, Bonafos G, Van JT, Coche-Dequeant B. Head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients: a long-term retrospective review of 273 cases. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 127:1089-92, 2001.
5. Barzan L, Veronesi A, Caruso G, Serraino D, Magri D, Zagone V et al. Head and neck cancer and ageing: a retrospective study in 438 patients. J Laryngol Otol 104:634-40, 1990.
6. Sanabria A, Carvalho AL, Vartanian JG, Magrin J, Ikeda MK, Kowalski LP. Factors that influence treatment decision in older patients with resectable head and neck cancer. Laryngoscope 117:835-40, 2007.
7. Bernardi D, Barzan L, Franchin G, Cinelli R, Balestreri L, Tirelli U et al. Treatment of head and neck cancer in elderly patients: state of the art and guidelines. Crit Rev Oncol Hematol 53:71-80, 2005.
8. Hirano M, Mori K. Management of cancer in the elderly: therapeutic dilemmas. Otolaryngol Head Neck Surg 118:110-4, 1998.
9. Kusaba R, Sakamoto K, Mori K, Umeno T, Nakashima T. Laboratory data and treatment outcomes of head and neck tumor patients in the elderly. Auris Nasus Larynx 28:161-8, 2001.
10. Visser O, Siesling S, Van Dijk JAAM. Incidence of cancer in the Netherlands 1999/2000. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2003.
11. Ferrer MB, Spuesens EB, Le Cessie S, Baatenburg de Jong RJ. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 131:27-32, 2005.
12. Zabrodsky M, Calabrese L, Tosoni A, Ansarin M, Giugliano G, Bruschini R et al. Major surgery in elderly head and neck cancer patients: immediate and long-term surgical results and complication rates. Surg Oncol 13:249-55, 2004.
13. Boruk M, Chernobilsky B, Rosenfeld RM, Har-El G. Age as a prognostic factor for complications of major head and neck surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 131:605-9, 2005.
14. Derks W, De Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA. Elderly patients with head and neck cancer: short-term effects of surgical treatment on quality of life. Clin Otolaryngol Allied Sci 28:399-405, 2003.
15. Sesterhenn AM, Teymoortash A, Folz BJ, Werner JA. Head and neck cancer in the elderly: a cohort study in 40 patients. Acta Oncol 44:59-64, 2005.
16. Ravidis AD, Keramidou T, Panagiotopoulos H, Andressakis D, Angelopoulos AP. Tumours of the head and neck in the elderly: analysis of 190 patients. J Craniomaxillofac Surg 26:153-8, 1998.
17. Clayman GL, Eicher SA, Sicard MW, Razmpa E, Goepfert H. Surgical outcomes in head and neck cancer patients 80 years of age and older. Head Neck 20:216-23, 1998.
18. Beausang ES, Ang EE, Lipa JE, Irish JC, Brown DH, Gullane PJ et al. Microvascular free tissue transfer in elderly patients: the Toronto experience. Head Neck 25:549-53, 2003.
19. Bridger AG, O'Brien CJ, Lee KK. Advanced patient age should not preclude the use of free-flap reconstruction for head and neck cancer. Am J Surg 168:425-8, 1994.
20. Suh JD, Sercarz JA, Abemayor E, Calcaterra TC, Rawnsley JD, Alam D et al. Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 130:962-6, 2004.
21. Borggren PA, Kuik DJ, Quak JJ, De Bree R, Snow GB, Leemans CR. Comorbid condition as a prognostic factor for complications in major surgery of the oral cavity and oropharynx with microvascular soft tissue reconstruction. Head Neck 25:808-15, 2003.
22. Malata CM, Cooter RD, Batchelor AG, Simpson KH, Browning FS, Kay SP. Microvascular free-tissue transfers in elderly patients: the Leeds experience. Plast Reconstr Surg 98:1234-41, 1996.
23. Shestak KC, Jones NF, Wu W, Johnson JT, Myers EN. Effect of advanced age and medical disease on the outcome of microvascular reconstruction for head and neck defects. Head Neck 14:14-8, 1992.
24. Genden EM, Rinaldo A, Shaha AR, Clayman GL, Werner JA, Suarez C et al. Treatment considerations for head and neck cancer in the elderly. J Laryngol Otol 119:169-74, 2005.
25. Haughey BH, Wilson E, Klue L, Piccirillo J, Fredrickson J, Sessions D et al. Free flap reconstruction of the head and neck: analysis of 241 cases. Otolaryngol Head Neck Surg 125:10-7, 2001.
26. Singh B, Cordeiro PG, Santamaria E, Shaha AR, Pfister DG, Shah JP. Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects. Plast Reconstr Surg 103:403-11, 1999.
27. Blackwell KE, Azzizadeh B, Ayala C, Rawnsley JD. Octogenarian free flap reconstruction: complications and cost of therapy. Otolaryngol Head Neck Surg 126:301-6, 2002.
28. Allal AS, Maire D, Becker M, Dulguerov P. Feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly. Cancer 88:648-52, 2000.
29. Zachariah B, Balducci L. Radiation therapy of the older patient. Hematol Oncol Clin North Am 14:131-67, 2000.
30. Olmi P, Ausili-Cefaro G, Loreggian L. Radiation therapy in the elderly with head and neck cancer. Rays 22:77-81, 1997.
31. Lunichini A, Bourhis J, Wibault P, Le Ridant AM, Eschwege F. Radiation therapy for head and neck cancers in the elderly. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18:819-23, 1990.
32. Pignon T, Horiot JC, Van den BW, Van Glabbeke M, Scalliet P. No age limit for radical radiotherapy in head and neck tumours. Eur J Cancer 32A:2075-81, 1996.
33. Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabala G, Casey L, Greenberg HM, Del Regato JA. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39:1125-9, 1997.
34. Airolidi M, Cortesina G, Giordano C, Pedani F, Gabriele AM, Marchionatti S et al. Postoperative adjuvant chemoradiotherapy in older patients with head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 130:161-6, 2004.
35. Argriris A, Li Y, Murphy BA, Langer CJ, Forastiere AA. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 22:262-8, 2004.
36. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 345:1091-7, 2001.
37. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thurlimann B et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the International Breast Cancer Study Group Trial VII. J Clin Oncol 18:1412-22, 2000.
38. Yuen AR, Zou G, Turrisi AT, Sause W, Komaki R, Wagner H et al. Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. Cancer 89:1953-60, 2000.
39. Farwell DG, Reilly DF, Weymuller EA Jr, Greenberg DL, Staiger TO, Futran NA. Predictors of perioperative complications in head and neck patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:505-11, 2002.
40. Serletti JM, Higgins JP, Moran S, Orlando GS. Factors affecting outcome in free-tissue transfer in the elderly. Plast Reconstr Surg 106:66-70, 2000.
41. Ogle KS, Swanson GM, Woods N, Azzouz F. Cancer and comorbidity: redefining chronic diseases. Cancer 88:653-63, 2000.
42. Derks W, De Leeuw JR, Hordijk GJ. Elderly patients with head and neck cancer: the influence of comorbidity on choice of therapy, complication rate, and survival. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 13:92-6, 2005.
43. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. J Natl Cancer Inst 86:1766-70, 1994.
44. Bennaum DA, Forman WB, Vellas B, Albareda JL. Life expectancy, comorbidity, and quality of life. A framework of reference for medical decisions. Clin Geriatr Med 13:33-53, 1997.
45. Berkman B, Rohan B, Sampson S. Myths and biases related to cancer in the elderly. Cancer 74:2004-8, 1994.
46. Derks W, De Leeuw JR, Hordijk GJ, Winnubst JA. Quality of life in elderly patients with head and neck cancer one year after diagnosis. Head Neck 26:1045-52, 2004.
47. Derks W, De Leeuw R, Winnubst J, Hordijk GJ. Elderly patients with head and neck cancer: physical, social and psychological aspects after 1 year. Acta Otolaryngol 124:509-14, 2004.
48. De Graeff A, De Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. Head Neck 22:398-407, 2000.
49. Hammerlid E, Mercke C, Sullivan M, Westin T. A prospective quality of life study of patients with oral or pharyngeal carcinoma treated with external beam irradiation with or without brachytherapy. Oral Oncol 33:189-96, 1997.
50. Baider L, Andrietsch E, Uziely B, Goldzweig G, Ever-Hadani P, Hofman G et al. Effects of age on coping and psychological distress in women diagnosed with

La variación genética en el locus de la enzima convertidora se asocia con riesgo de nefropatía diabética

Genetic variation at the angiotensin-I converting enzyme locus and the risk for diabetic nephropathy: An update based on 53 studies and 17 791 subjects



Daniel Ng, Columnista Experto de SIIIC
Assistant Professor, National University of Singapore, Singapur, Singapur

Siti Nurbaya Binte Ramli, BSc, National University of Singapore, Singapur, Singapur

Kee-Seng Chia, MD, National University of Singapore, Singapur, Singapur

David Koh, MD, PhD, National University of Singapore, Singapur, Singapur
Bee-Choo Tai, PhD, National University of Singapore, Singapur, Singapur

Abstract

The association between the ACE insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy has been debated for the past decade. To clarify this situation, we have updated our previous meta-analysis to include relevant studies published since 1994, yielding a total of 17 791 subjects from 53 studies. Cases (n = 9 556) were type 1 or 2 diabetic subjects with incipient or advanced diabetic nephropathy while controls (n = 8 235) were largely normoalbuminuric. No obvious publication bias was detected. Using a minimal case definition based on incipient diabetic nephropathy, II subjects had a 22% lower disease risk compared to D allele carriers (pooled OR = 0.78, 95%CI = 0.70-0.87). While there was a risk reduction among Caucasians with either type 1 or type 2 diabetes, the association was most marked among type 2 diabetic Asians (Chinese, Japanese, Koreans) (OR = 0.64, 95%CI = 0.51-0.80); this OR is significantly different from that obtained for type 2 diabetic Caucasians (OR = 0.89, 95%CI = 0.78-1.01) (p = 0.0105). With a stricter case definition based on advanced diabetic nephropathy, a comparable risk reduction of 19-30% was observed among the three subgroups. This reduction was statistically significant among type 2 diabetic Asians and Caucasians with type 1 but not type 2 diabetes. This updated meta-analysis strengthens the hypothesis that genetic variation at the ACE locus contributes to risk for diabetic nephropathy.

Key words: ACE polymorphism, diabetic nephropathy, ethnicity, publication bias, random effects model



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

Resumen

Durante la última década se ha debatido la asociación entre el polimorfismo de inserción/delección de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la nefropatía diabética. Para aclarar esta situación actualizamos nuestro metanálisis previo para incluir algunos estudios pertinentes publicados desde 1994, lo que arroja un total de 17 791 sujetos provenientes de 53 estudios. Los casos (n = 9 556) eran personas con diabetes tipo 1 o tipo 2 con nefropatía diabética incipiente o avanzada, mientras que los controles (n = 8 235) eran en su mayor parte normoalbuminúricos. No se detectó ningún sesgo obvio de publicación. Con el uso de una definición de caso mínima sobre la base de la nefropatía diabética incipiente, los sujetos con genotipo II tuvieron una disminución del 22% en el riesgo de enfermedad en comparación con los portadores del alelo D (OR acumulada = 0.78, IC 95% = 0.70-0.87). Si bien se observó una disminución del riesgo entre pacientes de raza blanca con diabetes tipo 1 o tipo 2, la asociación fue más pronunciada entre los asiáticos (chinos, japoneses, coreanos) con diabetes tipo 2 (OR = 0.64, IC 95% = 0.51-0.80); este OR es significativamente diferente del obtenido para los pacientes de raza blanca con diabetes tipo 2 (OR = 0.89, IC 95% = 0.78-1.01) (p = 0.0105). Con una definición de caso más estricta, basada en la nefropatía diabética avanzada, se observó una reducción comparable del riesgo del 19% al 30% entre los tres subgrupos. Esta reducción fue estadísticamente significativa entre los asiáticos con diabetes tipo 2 y los caucásicos con diabetes tipo 1, pero no entre los de raza blanca con diabetes tipo 2. Este metanálisis actualizado fortalece la hipótesis de que la variación genética en el locus de la ECA contribuye al riesgo de la nefropatía diabética.

Palabras clave: polimorfismo ECA, nefropatía diabética, etnia, sesgo de publicación, modelo de efectos aleatorios

Introducción

La nefropatía diabética es la causa principal de insuficiencia renal terminal en muchos países desarrollados a pesar de las intervenciones farmacológicas para controlar algunos factores de riesgo modificables, sobre todo la

hiperglucemia y la hipertensión.¹⁻³ La eficacia de estas intervenciones puede depender del genotipo de los pacientes, las pruebas epidemiológicas apoyan firmemente un papel de la predisposición genética en la causalidad de la nefropatía diabética tanto en la diabetes tipo 1 como tipo 2.⁴ Entre los genes investigados, el de la enzima convertidora de angiotensina I (ECA) es el mejor estudiado.⁵ En nuestro metanálisis previo de 47 estudios que abarcó 14 727 sujetos, el genotipo II para el polimorfismo de inserción/delección (Ins/Del) de la ECA se asoció con una reducción global del 22% en el riesgo de nefropatía diabética comparado con los portadores del alelo D.⁵ Una ob-

Recepción: 1/2/2007 - Aprobación: 1/8/2007
Primera edición, www.siiic.salud.com: 26/8/2007

Enviar correspondencia a: Daniel Ng, Department of Community, Occupational and Family Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, 16 Medical Drive MD3, Singapur, 117597, Singapur
cofnpkd@nus.edu.sg

Patrocinio: Este estudio recibió el apoyo del National Medical Research Council, Singapur (NMRC/0850/2003, NMRC/1018/2005).

servación interesante fue que el efecto protector del genotipo II pareció ser más fuerte entre las personas asiáticas con diabetes tipo 2 comparadas con sus análogos de raza blanca, si bien con una significación limitrofe ($p = 0.02$).⁵ En esta actualización, volvimos a evaluar la asociación entre polimorfismo de Ins/Del de la *ECA* y la nefropatía diabética y también reexaminamos la cuestión de los posibles efectos específicos del origen étnico. Este metanálisis actualizado representó un incremento de más del 10% en el tamaño del conjunto de los datos sobre nuestra revisión anterior, tanto en términos de la cantidad de estudios evaluados ($n = 53$) como en la cantidad de sujetos diabéticos ($n = 17\ 791$).

Sujetos, materiales y métodos

Selección de estudios y recopilación de datos

Realizamos una búsqueda de posibles estudios para incluir en este metanálisis actualizado como fue detallado previamente.⁵ Se consideraron los estudios cuando proporcionaban información suficiente como para permitir efectuar una comparación de la distribución de genotipos de Ins/Del de *ECA* entre casos y controles. Los casos fueron pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con nefropatía diabética incipiente (microalbuminuria) o avanzada (proteinuria/macroalbuminuria, insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal terminal), mientras que los controles fueron definidos predominantemente sobre la base de la normoalbuminuria. Además de los 47 estudios revisados previamente,⁶ se identificaron e incluyeron para el análisis 6 estudios nuevos.⁶⁻¹¹ La información pertinente extraída de los estudios incluyó nombres de primer autor y autores correspondientes, año de publicación, referencia de la revista, país donde se había llevado a cabo el estudio, población en estudio, diseño del estudio, método de genotipificación, tipo de diabetes, definiciones de casos y controles, y distribución de genotipos Ins/Del.

Análisis estadísticos

Se realizaron gráficos en embudo (*funnel plots*) de las estimaciones del efecto basadas en el logaritmo del *odds ratio* en función del error estándar para evaluar la posibilidad de sesgo de publicación.¹² Se evaluó la desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg entre los controles en los estudios individuales con la prueba de chi cuadrado para precisión de ajuste. Se obtuvo la magnitud de la asociación genética entre polimorfismo de Ins/Del de *ECA* y nefropatía diabética con el cálculo de *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Se empleó un mode-

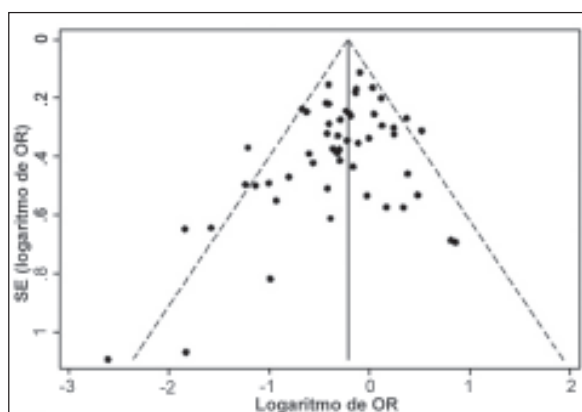


Figura 1. Gráfico en embudo para la evaluación del sesgo de publicación en los estudios de asociación del polimorfismo de Ins/Del de la *ECA*.

lo de efectos aleatorios porque se aceptó que los 53 estudios representaban una muestra aleatoria de la población más grande de estos estudios y cada estudio tenía su propio tamaño de efecto subyacente. Según este modelo, se acepta que existe un tamaño de efecto poblacional medio alrededor del cual varía la OR específica del estudio. Dado que el modelo de efectos aleatorios propiamente tiene en cuenta la heterogeneidad entre los estudios tales como las diferencias en el diseño del estudio (estudios de casos y controles, transversales y de cohorte) y definiciones de casos para nefropatía diabética, proporciona una evaluación más conservadora de la importancia de la asociación que aquella basada sobre efectos fijos.¹³ El análisis de los subgrupos de datos para los individuos con diabetes tipo 1 se restringió a los sujetos de raza blanca dado que representaban la mayoría (81%) de estos estudios. En el caso de los pacientes con diabetes tipo 2, los datos fueron analizados por separado para individuos de raza blanca y asiáticos (chinos, japoneses y coreanos). Se calculó el riesgo de nefropatía diabética atribuible a la portación del alelo D utilizando la fórmula

$$\hat{\lambda} = \frac{ad - bc}{d(a + b)}$$

donde a y c constituyen la cantidad de casos y controles que son portadores del alelo D, mientras que b y d son casos y controles homocigotas para el alelo I.¹⁴

Resultados

Un total de 53 estudios que abarcaron 9 556 casos y 8 235 controles cumplieron los criterios para ser incluidos en esta revisión. Veintiún estudios (sujetos de raza blanca 17, otras razas 4) incluyeron diabéticos tipo 1, mientras que los 32 estudios restantes se llevaron a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 (sujetos de raza blanca 11, asiáticos 18 y otras razas 3). Los 17 estudios en los pacientes de raza blanca con diabetes tipo 1 contribuyeron con 1 799 casos y 1 867 controles. Entre los estudios con personas con diabetes tipo 2, los 11 estudios que incluyeron pacientes de raza blanca contribuyeron con 5 146 casos y 3 135 controles mientras que los 18 estudios en asiáticos incluyeron 2 169 casos y 2 734 controles. Antes del metanálisis, evaluamos nuestro conjunto de datos para analizar la presencia potencial de un sesgo de publicación utilizando un gráfico en embudo de la estimación del logaritmo de *odds ratio* para el genotipo II, comparado con DD + ID en función de su error estándar (Figura 1). Se observó una dispersión considerable alrededor de la estimación del logaritmo de *odds ratio* acumulado cuando el error estándar era grande y se aproximó a la convergencia para formar un embudo simétrico a medida que el error disminuía. Como sucedió en nuestra revisión anterior,⁵ no hubo ningún signo obvio de sesgo de publicación y fue probable que los pequeños estudios negativos fueran publicados.

En la asociación de Ins/Del con nefropatía diabética se computaron las estimaciones de OR acumulado específico de estudio y global junto con el IC del 95% respectivo para el genotipo II comparado con DD + ID. El OR acumulado global de 0.78 (IC del 95% 0.70-0.87) indicó una protección importante contra la nefropatía diabética para el genotipo II en comparación con la portación del alelo D, con una reducción del 22% del riesgo. Al considerar sólo los estudios en pacientes de raza blanca, el OR acumulado

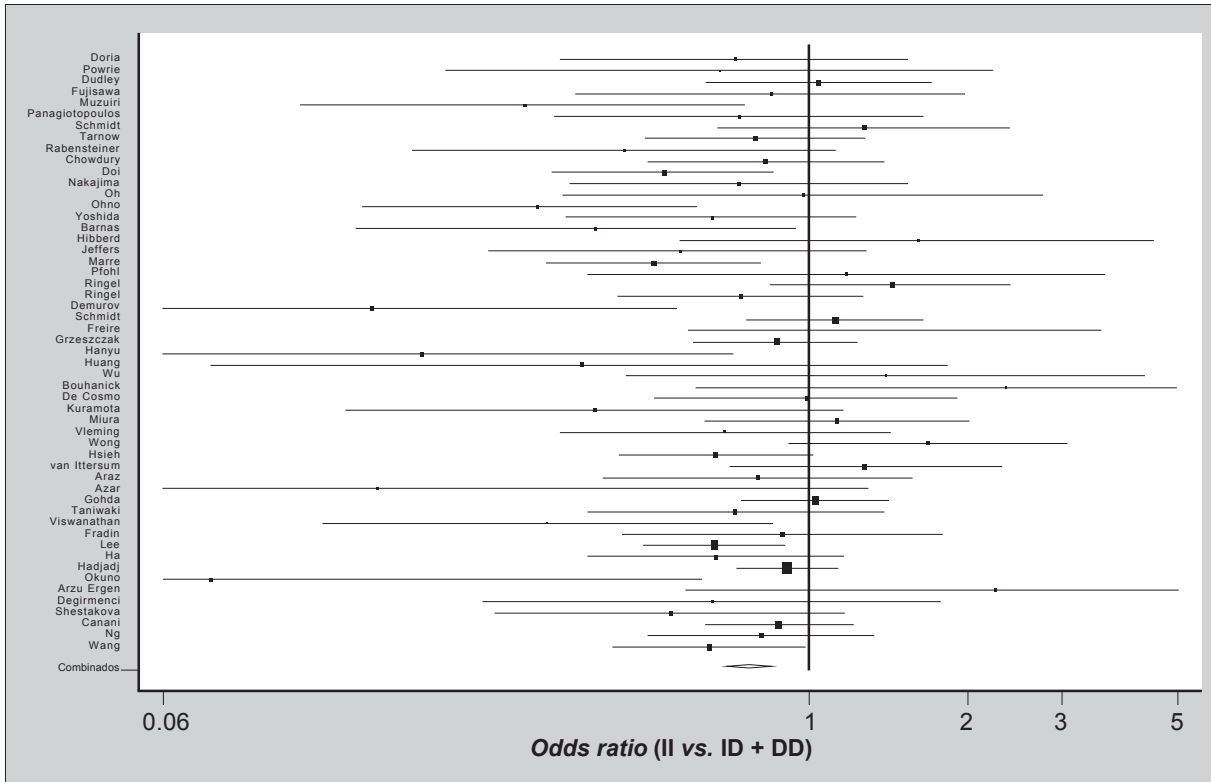


Figura 2. Odds ratio e intervalo de confianza del 95% asociado para comparar el genotipo II de ECA con los genotipos ID y DD combinados. Se presentan las estimaciones para cada estudio y las estimaciones acumuladas para todos los sujetos, diabéticos tipo 1 de raza blanca, diabéticos tipo 2 de raza blanca y asiáticos.

fue de 0.81 (IC del 95% 0.64-1.03) para diabetes tipo 1 y 0.89 (IC del 95% 0.78-1.01) para diabetes tipo 2 y por lo tanto no alcanzó significación estadística formal. Por el contrario, el efecto protector del genotipo II fue evidente en las personas asiáticas con diabetes tipo 2, con un OR de 0.64 (IC del 95% 0.51-0.80). La diferencia del OR entre los individuos asiáticos con diabetes tipo 2 y los de raza blanca es estadísticamente significativa con un valor de $p = 0.0105$.

En un intento por reducir una clasificación incorrecta se utilizó el requisito de una duración mínima de la diabetes para definir los controles en varios estudios. Así, también limitamos nuestro análisis a los estudios que emplearon "controles de duración prolongada". El OR en los estudios realizados en pacientes de raza blanca con diabetes tipo 1 (5 estudios) fue 0.78 (IC del 95% 0.51-1.21). En los estudios llevados a cabo en personas de raza blanca con diabetes tipo 2 (4 estudios) y asiáticas (7 estudios), las estimaciones de OR fueron 0.92 (IC del 95% 0.73-1.16) y 0.68 (IC del 85% 0.43-1.06), respectivamente. El metanálisis se repitió también con datos provenientes de 29 estudios que habían definido los casos sólo sobre la base de la presencia de la nefropatía diabética avanzada. El OR acumulado global basado en 3 209 casos avanzados y 5 421 controles fue 0.75 (IC del 85% = 0.65-0.87). La reducción del riesgo asociada con el genotipo II fue comparable entre los individuos de raza blanca con diabetes tipo 1 (OR = 0.70, IC del 95% = 0.50-0.98), los de raza blanca con diabetes tipo 2 (OR = 0.81, IC del 95% = 0.62-1.05) y los asiáticos con diabetes tipo 2 (OR = 0.72, IC del 95% = 0.57-0.89).

Discusión

La experiencia colectiva de la investigación de las causas genéticas de enfermedades complejas frecuentes son los

a menudo conflictivos resultados obtenidos de los estudios de asociación. Una forma posible de sintetizar estos hallazgos dispares es realizar un metanálisis amplio, y en esta revisión actualizada de 53 estudios observamos pruebas para afirmar la asociación entre polimorfismo Ins/Del ECA y nefropatía diabética. La reducción en el riesgo de la enfermedad asociado con el genotipo II, además de ser compatible con nuestros resultados anteriores,⁵ también fue estadísticamente más fuerte debido al conjunto de datos sustancialmente más grande. Asimismo, esta mejoría se observó en los análisis de los subgrupos, los que mostraron particularmente que el efecto protector del genotipo II era más pronunciado en los asiáticos con diabetes tipo 2 que en sus análogos de raza blanca ($p = 0.0105$).

A pesar de nuestros hallazgos positivos, se puede observar que la reducción global del 22% en el riesgo de enfermedad asociada con el genotipo II tiene un efecto de tamaño modesto. Este efecto de tamaño puede explicar la dificultad que enfrentan los estudios individuales que no alcanzan la potencia suficiente y que intentan reproducir esta asociación genética. No obstante, otra razón plausible subyacente a esta dificultad podría ser que entre los distintos haplotipos de ECA descritos,¹⁵ sólo uno puede conferir realmente riesgo para la nefropatía diabética. De hecho, esta hipótesis fue evaluada recientemente en pacientes de raza blanca con diabetes tipo 2.¹¹ Por lo tanto, aunque el polimorfismo Ins/Del propiamente dicho no se asoció significativamente con nefropatía diabética en ese estudio, el análisis de los haplotipos que tuvo en cuenta los polimorfismos de un solo nucleótido A-5466C y T-3892C puso en evidencia casi una duplicación de un haplotipo específico del alelo D en los casos comparados con los controles ($p = 0.009$).¹¹ La interpretación de esta asociación no es inmediatamente evidente pero se puede postular que este haplotipo de riesgo es-

pecífica potencialmente una combinación de variaciones genéticas que modulan la expresión de la ECA en algunos tipos de células renales cuando están expuestas al medio diabético. En el contexto de un sistema renina-angiotensina intrarrenal,¹⁶ esta alteración de la expresión de la ECA puede ejercer entonces efectos pleiotrópicos en el riñón que conducen a la nefropatía diabética.¹⁷

En conclusión, están aumentando las pruebas que apoyan la hipótesis de que la variación genética en el *locus*

de ECA contribuye al riesgo de la nefropatía diabética. Además, la magnitud de este efecto genético parece ser particularmente impresionante entre los asiáticos con diabetes tipo 2. El conocimiento más profundo de la naturaleza de esta asociación genética junto con su ramificación potencial para las intervenciones clínicas que utilizan inhibidores del sistema renina-angiotensina¹⁶ surgirá a través de las futuras investigaciones que consideren la influencia de la diversidad de haplotipos de ECA.¹⁷

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

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

Bibliografía

1. Singapore Renal Registry. First report of the Singapore Renal Register 1997.
2. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States 2004.
3. Jones CA, Krolewski AS, Rogus J, et al. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population: do we know the cause? *Kidney Int* 67:1684-91, 2005.
4. Ng DPK, Krolewski AS. Molecular genetic approaches for studying the etiology of diabetic nephropathy. *Current Mol Med* 5:511-27, 2005.
5. Ng DPK, Tai BC, Koh D, et al. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: A meta-analysis of studies reported during 1994-2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia* 48:1008-16, 2005.
6. Arzu Ergen H, Hatemi H, Agachan B, et al. Angiotensin-I converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients. *Exp Mol Med* 36:345-50, 2004.
7. Degirmenci I, Kebapci N, Basaran A, et al. Frequency of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic subjects. *Int J Clin Pract* 59:1137-42, 2005.
8. Shestakova MV, Vikulova OK, Nosikov VV. Role of genetic factors and arterial hypertension in development and progression of diabetic nephropathy (DN) in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 54(Suppl 1):A195, 2005.
9. Canani LH, Costa LA, Crispim D, et al. The presence of allele D of angiotensin-converting enzyme polymorphism is associated with diabetic nephropathy in patients with less than 10 years duration of type 2 diabetes. *Diabet Med* 22:1167-72, 2005.
10. Wang Y, Ng MCY, So WY, et al. Prognostic effect of insertion/deletion polymorphism of the ACE gene on renal and cardiovascular clinical outcomes in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:348-54, 2005.
11. Ng DPK, Placha G, Choo S, et al. A disease haplotype for advanced nephropathy in type 2 diabetes at the ACE locus. *Diabetes* 55:2660-63, 2006.
12. Whitehead A. Meta-analysis of controlled clinical trials. Chichester: John Wiley & Sons, pp. 197-213, 2002.
13. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research* 2:121-145, 1993.
14. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research, 3rd ed. London: Blackwell, pp. 521, 1994.
15. Keavney B, McKenzie CA, Connell JMC, et al. Measured haplotype analysis of the angiotensin-I converting enzyme gene. *Hum Mol Genet* 7:1745-51, 1998.
16. Navar LG. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension. *Kidney Int* 65:1522-32, 2004.
17. Ruster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 17:2985-91, 2006.
18. Jacobsen PK, Tarnow L, Parving HH. Time to consider ACE insertion/deletion genotypes and individual renoprotective treatment in diabetic nephropathy? *Kidney Int* 69:1293-95, 2006.

Ecocardiografía de esfuerzo para la evaluación de la enfermedad coronaria

Assessment of coronary artery disease by exercise echocardiography



Jesús Peteiro, Columnista Experto de SIIC
MD, Laboratorio de Ecocardiografía, Hospital Juan Canalejo,
Universidad de A Coruña, La Coruña, España


Alberto Bouzas, Universidad de A Coruña, La Coruña, España

Patricia Portillo, Médica Residente del Servicio de ORL. Hospital Italiano
de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Exercise echocardiography consists of the addition of echocardiographic imaging and conventional exercise testing. Exercise echo has an interesting profile for non-invasive evaluation of coronary artery disease due to its safety, cost-effectiveness, diagnostic and prognostic capabilities, and absence of radiation. Besides its recognized value when resting ECG is non-diagnostic, or when non conclusive results are achieved during ECG exercise testing, recent guidelines establish exercise echo as a feasible diagnostic and/or prognostic alternative to conventional exercise testing in centers where facilities are available. Sensitivity of exercise echo can be further increased if training in peak instead of post-exercise imaging is achieved. Former limitations as those derived from bad acoustic window, have been significantly solved with harmonic imaging and contrast agents for border detection. The new technology is promising for exercise echo. 3-dimensional echocardiography may have a role as a full volume of the entire myocardium can be acquired in only a few cardiac cycles. Finally, 2-dimensional strain (speckle) can easily assess myocardial torsion, which has been found to be diminished under ischemic conditions.

Key words: exercise echocardiography, coronary artery disease, non-invasive assessment

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

La ecocardiografía de esfuerzo consiste en la adición de la imagen ecocardiográfica a la prueba de esfuerzo convencional. Tiene un perfil de seguridad, costo, rentabilidad diagnóstica y pronóstica y ausencia de radiación óptimos para la evaluación no invasiva de la enfermedad coronaria. Aparte de su valor indudable en casos de ECG basal no interpretable o en pacientes con resultado no concluyente en la prueba de esfuerzo convencional, las guías recientes la establecen como una alternativa diagnóstica y pronóstica a la prueba de esfuerzo convencional en los centros en que existan facilidades para ello. Su sensibilidad puede incrementarse si se entrena en la adquisición de imagen en pico de ejercicio, en lugar de la imagen posejercicio. Las limitaciones de antaño debidas a una deficiente ventana ecocardiográfica se han solventado en gran medida con el uso de la imagen armónica y el contraste para detección de bordes. La nueva tecnología es prometedora. Particularmente la eco 3D podría tener su papel al poder realizar un estudio completo en sólo unos segundos. Por otra parte, el strain bidimensional (*speckle*) puede medir el movimiento de torsión miocárdico que está abolido en situaciones de isquemia.

Palabras claves: ecocardiografía de esfuerzo, enfermedad coronaria, evaluación no invasiva

La enfermedad coronaria (EC) constituye, junto con el cáncer, el principal problema de salud actual. El diagnóstico definitivo de EC se realiza mediante angiografía coronaria, la cual, debido a su naturaleza invasiva, la reservamos en general para pacientes en quienes se sospecha EC grave, como paso previo a procedimientos de revascularización. Existe actualmente una serie de técnicas no invasivas para el diagnóstico de EC así como para la estratificación de los pacientes con EC más grave que deberían ser derivados a coronariografía, principalmente prueba de esfuerzo convencional, ecocardiografía de estrés, medicina nuclear, tomografía axial computarizada (TAC) coronaria, tomografía por emisión de positrones y resonancia magnética. Las ventajas de la ecocardiografía de estrés sobre el resto de técnicas son: su bajo costo (si 1 es el gasto de la prueba de esfuerzo, 2.1 sería el de la

ecocardiografía de estrés, 5.7 el de la medicina nuclear, e incluso más de 6 el resto de las técnicas);¹ su seguridad (aproximadamente 1 evento/6 500 ecocardiografías de esfuerzo, 1/730 ecocardiografías de estrés farmacológico);²⁻⁴ su relativamente alta sensibilidad (80%) y especificidad (86%);⁵ en general comparable al resto de las técnicas con excepción de la prueba de esfuerzo convencional (baja sensibilidad/especificidad), medicina nuclear (menos especificidad), y la TAC coronaria (mayor sensibilidad); datos pronósticos de "peso" (menos de 1%/eventos año en aquellos con ecocardiografía de estrés negativo);⁶⁻⁸ y tecnología "verde" (otras técnicas como la TAC coronaria y las nucleares producen una radiación mayor a la de un cateterismo cardíaco, equivalente a unas 300 radiografías de tórax por procedimiento).⁹

Ecocardiografía de esfuerzo

Entre las modalidades de ecocardiografía de estrés (ejercicio, estrés farmacológico), la primera es la más fisiológica y segura, así como la modalidad más sensible para el diagnóstico de EC.¹⁰ Por tanto, representa la primera elección para el paciente que pueda caminar. La ecocar-

Recepción: 31/3/2008 - Aprobación: 24/9/2008

Primera edición, www.siicsalud.com: 22/10/2008

Enviar correspondencia a: Jesús Peteiro. Laboratorio de Ecocardiografía, Hospital Juan Canalejo, Universidad de A Coruña, La Coruña, España
pete@canalejo.org

diografía de ejercicio consiste simplemente en la adición de la imagen ecocardiográfica a una prueba de esfuerzo convencional, con lo que junto a la información clínica (síntomas durante la prueba) y el ECG (descenso/ascenso del segmento ST), dispondremos de información ecocardiográfica basal (zonas de necrosis, valvulopatías, miocardiopatías, patología del pericardio, etc.) y de ejercicio (nuevas anomalías de la contractilidad que indiquen isquemia). Esta es la razón de su mayor sensibilidad y especificidad con respecto a la prueba de esfuerzo convencional. Como se desprende de lo anterior, su mayor ventaja radica en la evaluación de pacientes con ECG basal anormal en quienes la interpretación basada en el ECG no es fiable, o en poblaciones con alta frecuencia de falsos positivos (mujeres). La Tabla 1 muestra las indicaciones actuales de la ecocardiografía de estrés.¹¹ La ecocardiografía de ejercicio, según estas directrices, debería considerarse probablemente como una alternativa diagnóstica y pronóstica a la prueba de esfuerzo ECG donde existan facilidades para ello (indicación clase IIa).

Tabla 1. Indicaciones actuales de la ecocardiografía de esfuerzo en la evaluación del dolor precordial.*

Clase I	
1	Evaluación diagnóstica y pronóstica en pacientes en quienes la interpretación del ECG es menos fiable por uso de digoxina, HVI, > 1 mm de descenso del ST en reposo, WPW o BRI.
2	Para el diagnóstico y para el pronóstico en pacientes con prueba de esfuerzo ECG dudosa o no concluyente.
Clase IIa	
1	Evaluación diagnóstica en pacientes con revascularización previa o lesiones coronarias en la angiografía en quienes interesa conocer la localización y gravedad de la isquemia para decidir la conducta a tomar.
2	Alternativa diagnóstica y pronóstica a la prueba de esfuerzo ECG donde existan facilidades para ello.
3	Alternativa diagnóstica a la prueba de esfuerzo ECG en pacientes con baja probabilidad preprueba, como mujeres con dolor atípico.
4	Evaluación pronóstica en pacientes sintomáticos después de la revascularización.

*Se recomienda ecocardiografía de estrés farmacológico con las mismas indicaciones cuando el paciente no puede hacer ejercicio.

Tomado de: ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006.

Clase I: Se acepta que el beneficio supera ampliamente el riesgo por lo que el procedimiento debe ser realizado. Clase IIa: El beneficio supera el riesgo, aunque se precisan estudios adicionales. Es razonable llevar a cabo el procedimiento.

Abreviaturas: ECG, electrocardiograma; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; ST, segmento ST; WPW, Wolf-Parkinson-White; BRI, bloqueo de rama izquierda.

Metodología

Las modalidades de ejercicio más utilizadas son la cinta rodante y la bicicleta. En la mayoría de los laboratorios en nuestro país usamos cinta rodante. El ejercicio en cinta produce mayor consumo de oxígeno y los pacientes que pueden caminar casi siempre son capaces de andar en una cinta rodante, pero no siempre se adaptan a una bicicleta. Se realiza control ECG y de presión arterial durante toda la prueba, como en una ergometría convencional. Se deben utilizar protocolos ajustados a las características del paciente, aunque el más utilizado es el de Bruce (cambio de velocidad y pendiente cada 3 minutos). Nosotros eventualmente hacemos caminar al paciente fuera de la cinta, previamente a la prueba de ejercicio, para decidir el protocolo más adecuado para cada uno en particular.

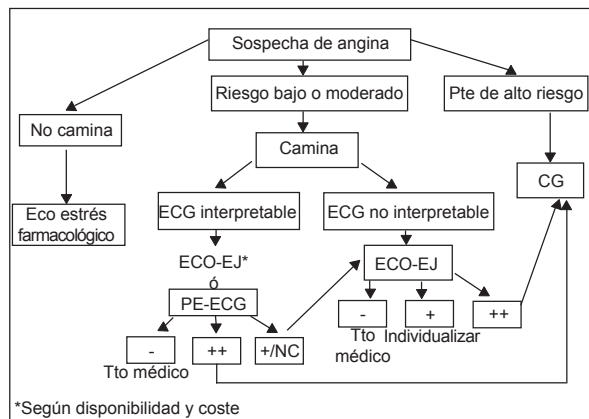


Figura 1. Algoritmo para la evaluación de pacientes con sospecha de angina. Modificado de: ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J. 2006.

ECO-EJ: eco de ejercicio; PE-ECG: prueba de esfuerzo convencional.

Adquirimos las imágenes ecocardiográficas en situación basal en la camilla y en el pico de ejercicio con el paciente caminando o corriendo (planos apicales y paraesternales). En caso de que las imágenes de pico de ejercicio no sean concluyentes (por dudas o baja calidad) también adquirimos imágenes en el posejercicio inmediato. Nuestro grupo demostró que la imagen en pico de ejercicio es más sensible que la de posejercicio para el diagnóstico de EC, con igual calidad de las imágenes.¹²⁻¹³ Un entrenamiento apropiado en imagen pico tiene otras ventajas: 1) se puede escanear al paciente durante distintas fases de la prueba o cuando existen dudas sobre la conveniencia de suspenderla, por ejemplo, en caso de síntomas o cambios en el segmento ST; 2) no existe la limitación de tiempo de adquisición que hay en el caso de la imagen posejercicio; en este último caso la adquisición de imágenes no debe tardar más de 45 segundos, pues de no ser así las anomalías contráctiles pueden recuperarse. Lógicamente, para poder escanear al paciente durante el pico de ejercicio –así como rápidamente en el posejercicio inmediato–, la cinta rodante, el ecocardiógrafo y la camilla deben estar muy próximos. En la Figura 2 se muestra la disposición espacial de estos elementos en nuestro laboratorio. Es importante que el largo de la sonda ecocardiográfica sea

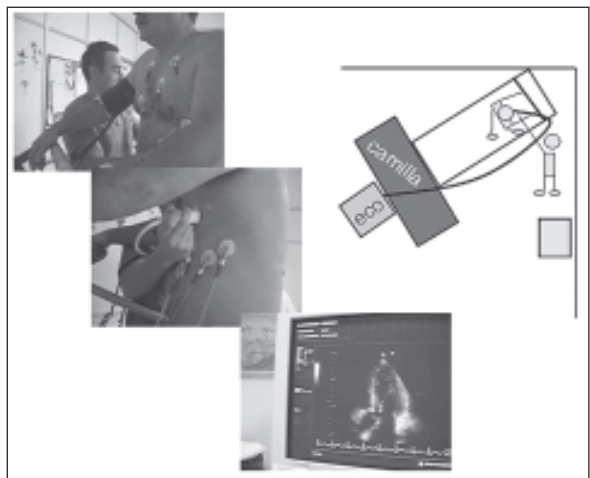


Figura 2. Ecocardiografía de ejercicio. Cuando el paciente está cansado o se alcanza algún criterio de terminación (síntomas, cambio significativo en el ECG, descenso o ascenso significativo de la presión arterial, etc.), el observador adquiere imágenes ecocardiográficas colocando el transductor primeramente en el ápex cardíaco, después en la zona paraesternal (izq.). Nótese la disposición del eco, camilla y cinta rodante, para evaluación del pico y posejercicio.

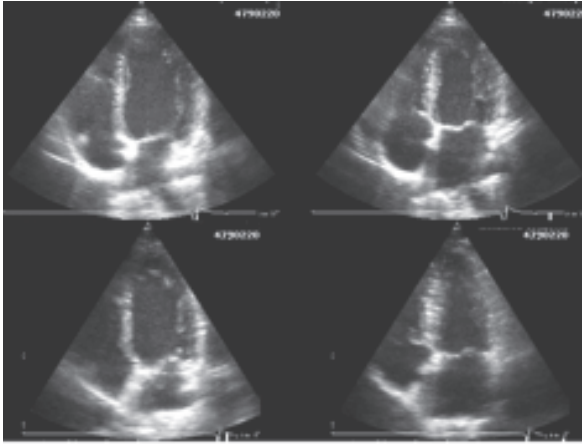


Figura 3. Ecocardiografía basal (arriba) y en pico de ejercicio (abajo) en el plano apical de 4 cámaras (diástole a la izquierda, sístole a la derecha) en una paciente con resultado normal. Nótese la normal disminución de tamaño de la cavidad con el ejercicio, así como el aumento de la fracción de eyección.

el mayor posible, pues no es similar en todos los aparatos.

De todos modos existen tres requerimientos técnicos para que la adquisición de imágenes en pico o posejercicio sea posible y efectiva: 1) conexión directa de la señal del ECG desde la consola del ergómetro al ecógrafo, con lo que se optimiza la señal ECG, indispensable para adquirir imágenes durante los ciclos R-R bien registrados; 2) un sistema de adquisición continua de imágenes: éste permite adquirir múltiples imágenes durante múltiples ciclos cardíacos en un *loop* continuo durante varios minutos, con lo que el observador sólo tiene que escoger *a posteriori* las imágenes correspondientes a los distintos planos para compararlas con las basales, y 3) un sistema de pantalla en formato *quad* para la comparación de las imágenes basales y de ejercicio. Casi todos los aparatos ofrecen las dos últimas posibilidades. Se optimiza el rendimiento de un laboratorio de estrés si se dispone de un ordenador *off-line* para la evaluación de las imágenes, pues mientras se evalúan las imágenes de un estudio se puede disponer del ecocardiógrafo.

Análisis de las imágenes

Con la ecocardiografía de estrés, el diagnóstico de EC se hace cuando existen anomalías de la contractilidad segmentaria (hipocinesia, acinesia, discinesia) en reposo o en ejercicio. Si las mismas anomalías se producen en reposo y ejercicio hablamos de necrosis, si sólo se presentan durante el ejercicio hablamos de isquemia, si existen ano-

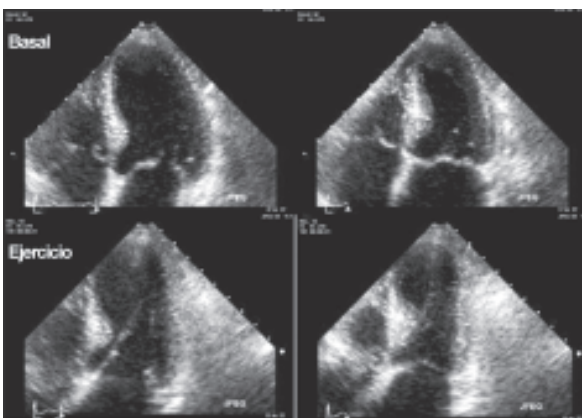


Figura 4. Ecocardiografía basal (arriba) y en pico de ejercicio (abajo) en el plano apical de 4 cámaras (diástole a la izquierda, sístole a la derecha) en una paciente con lesiones en arteria descendente anterior media (99%) y coronaria derecha proximal (70%). En reposo existe motilidad normal, mientras que en ejercicio se observa una disinerxia septoapical con la típica morfología en «ocho» del ventrículo izquierdo en el plano de 4 cámaras.

malías en reposo que aumentan con el ejercicio se trata de necrosis con isquemia asociada. En este último caso las nuevas anomalías pueden tener lugar en el mismo territorio o en distinto territorio (necrosis a distancia). Se emplea un sistema de cuantificación cualitativa dividiendo el ventrículo izquierdo en 16 o 17 segmentos¹⁴ y asignando el valor 1 a cada segmento normal, 2 al hipocinético, 3 al acinético, y 4 al discinético. La suma de todos los segmentos se divide por el número total de segmentos, de modo que si la puntuación de estrés es igual a 1, se trata de un caso normal. La mayoría de los laboratorios cuantifican también la fracción de eyección basal y de ejercicio. Las Figuras 2 y 3 son ejemplos de resultados normal y anormal durante la ecocardiografía de ejercicio.

Limitaciones de la ecocardiografía de ejercicio

El principal inconveniente es la existencia de un porcentaje de pacientes con mala ventana ecocardiográfica. Este porcentaje ha disminuido considerablemente con la tecnología de segundo armónico que resalta el borde endocárdico y está disponible en todos los aparatos modernos. Aun en el 5%-7% de los casos de mala ventana se puede utilizar contraste ecocardiográfico. Sin embargo, la necesidad de una visión "excelente" es más una necesidad de la ecocardiografía de estrés farmacológico –en la que todo el potencial diagnóstico se basa en la imagen– que de la de ejercicio, donde existe importante información diagnóstica y pronóstica adicional basada en los síntomas, el ECG y la capacidad funcional.

En segundo lugar, la naturaleza de la prueba hace que la adquisición de imágenes sea más difícil que durante la ecocardiografía de estrés farmacológico, sobre todo por el aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria. Se ha dicho que la ecocardiografía de estrés farmacológico constituye la escuela primaria y secundaria, mientras que la ecocardiografía de ejercicio representa la universidad.¹⁵

Por último, la interpretación de las imágenes se realiza de forma semicuantitativa, lo que ha llevado solo a un acuerdo moderado intraobservadores en diferentes estudios.¹⁶⁻¹⁷ Sin embargo, este acuerdo es mayor en los casos en que existen anomalías contráctiles significativas o bien EC extensa definida por la coronariografía.

Papel de la nueva tecnología

La ecocardiografía de ejercicio, como técnica ecocardiográfica, es susceptible de ser implementada con las nuevas tecnologías. Como vimos, el contraste para la detección de los bordes endocárdicos se puede utilizar en los casos de mala ventana ecocardiográfica con el objeto de mejorar la precisión diagnóstica,¹⁸ mejora el rendimiento de observadores noveles y reduce la necesidad de otras pruebas en caso de resultados no valorables. Sin embargo, su aplicación rutinaria no es costo-efectiva.¹⁹ El contraste puede además utilizarse para evaluar defectos de perfusión durante el estrés. Dado que los defectos de perfusión preceden a las anomalías de la contractilidad, esta técnica se ha utilizado con éxito, particularmente durante la ecocardiografía de estrés farmacológico,²⁰ con mayor sensibilidad aunque peor especificidad en algunos estudios. Su aplicación durante la ecocardiografía de ejercicio en pico tiene sin embargo serias limitaciones técnicas.

El Doppler de tejidos y el *speckle* que pueden medir las velocidades y la deformación tisular en diferentes muestras del miocardio aumentan la reproducibilidad así como

la precisión diagnóstica entre observadores poco entrenados, pero no aumentan la precisión del diagnóstico visual cuando éste se realiza por observadores experimentados.^{21,22} El *speckle* puede ser utilizado eficazmente para medir el movimiento rotacional del miocardio, que está disminuido en la isquemia,²³ aunque no existen todavía estudios que hayan evaluado esta nueva aplicación durante la ecocardiografía de estrés.

Por último la ecocardiografía tridimensional es capaz de adquirir un volumen muestra de todo el corazón en 4-5 latidos cardíacos, a partir del cual pueden hacerse todos los cortes o planos que se quieran.²⁴⁻²⁶ Sus limitaciones actuales son la calidad de la imagen subóptima y el bajo número de imágenes por segundo. Solventadas estas limitaciones y si los avances en la técnica logran la adquisición en un solo latido (aproximadamente 1 segundo) cons-

tituiría una herramienta prometedora, particularmente para la ecocardiografía de ejercicio.

Conclusiones

Debido a su bajo costo, seguridad, rentabilidad diagnóstica y pronóstica, y ausencia de radiación, la ecocardiografía de ejercicio debería ser la técnica de "cabecera" para el diagnóstico de la EC en pacientes con probabilidad preprueba intermedia, en aquellos con ECG basal anormal, y en aquellos con resultados no concluyentes en la ergometría simple. Además, constituye una alternativa diagnóstica y pronóstica a la prueba de esfuerzo convencional donde existan facilidades para ello. La necesidad de entrenamiento exhaustivo no parece ser una limitación importante para una técnica que, implantada en un servicio de Cardiología, es costo-efectiva.

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

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

Bibliografía

- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 41:159-68, 2003.
- Rodríguez García MA, Iglesias-Garriz I, Corral Fernández F, Garrote Coloma C, Alonso-Orcajo N, Branco L, et al. Evaluación de la seguridad de la ecocardiografía de estrés en España y Portugal. *Rev Esp Cardiol* 54:941-948, 2001.
- Varga A, García MA, Picano E. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol* 98:541-543, 2006.
- Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. *Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. Lancet* 344: 1190-2, 1994.
- Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 24:789-800, 2003.
- Peteiro JC, Monserrat L, Pineiro M, Calvino R, Vázquez JM, Marinas J et al. Comparison of exercise echocardiography and the Duke treadmill score for risk stratification in patients with known or suspected coronary artery disease and normal resting electrocardiogram. *Am Heart J* 151(1324):e1-e10, 2006.
- Peteiro JC, Monserrat L, Bouzas A, Pinon P, Marinas J, Bouzas B et al. Risk stratification by treadmill exercise echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 19:894-901, 2006.
- Peteiro JC, Monserrat L, Bouzas A, Piñon P, Mariñas J, Piñero M et al. Prognostic value of mitral regurgitation assessment during exercise echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 19:1229-1237, 2006.
- Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation* 116:1290-1305, 2007.
- Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine and dipyridamole test. *Circulation* 90:1168-1176, 1994.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F et al. ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 27:1341-81, 2006.
- Peteiro J, Fabregas R, Monserrat L, Álvarez N, Castro-Beiras A. Comparison of treadmill exercise echocardiography before and after exercise in the evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 12:1073-1079, 1999.
- Peteiro J, Garrido I, Monserrat L, Aldama G, Calvino R, Castro-Beiras A. Comparison of peak and postexercise treadmill echocardiography with the use of continuous harmonic imaging acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 17:1044-1049, 2004.
- Bourdillon PD, Broderick TM, Sawada SG, Armstrong WF, Ryan T, Dillon JC, et al. Regional wall motion index for infarct and noninfarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: comparison with global wall motion index. *J Am Soc Echocardiogr* 2:398-407, 1989.
- Picano E, ed. *Stress echocardiography (4ª ed)*. Springer-Verlag, Berlin, 2003.
- Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, Lethen H, Ciani R, Van der Meer P et al. Refinements in stress echocardiographic techniques improve interinstitutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J* 23:821-829, 2002.
- Peteiro J, Alonso AM, Florenciano R, González-Juanatey G, De la Morena G, Moreno M, Rodríguez MA. Concordancia intercentros en la interpretación de la ecocardiografía de ejercicio. *Rev Esp Cardiol* 59:33-40, 2006.
- Dolan MS, Riad K, El-Shafei A, Puri S, Tamirisa K, Bierig M, et al. Effect of intravenous contrast for left ventricular opacification and border definition on sensitivity and specificity of dobutamine stress echocardiography compared with coronary angiography in technically difficult patients. *Am Heart J* 142:908-915, 2001.
- Moir S, Shaw L, Haluska B, Jenkins C, Marwick TH. Left ventricular opacification for the diagnosis of coronary artery disease with stress echocardiography: an angiographic study of incremental benefit and cost-effectiveness. *Am Heart J* 154:510-8, 2007.
- Rakhit DJ, Becher H, Monaghan M, Nihoyannopoulos P, Senior R. The clinical applications of myocardial contrast echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 8:S24-9, 2007.
- Cain P, Baglin T, Case P, Spicer D, Short L, Marwick TH. Application of tissue Doppler to interpretation of dobutamine echocardiography and comparison with quantitative coronary angiography. *Am J Cardiol* 87:525-531, 2001.
- Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffries L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J* 28:1765-72, 2007.
- Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 112:3149-1356, 2005.
- Ahmad M, Xie T, McCulloch M, Abreo G, Runge M. Real-time three-dimensional dobutamine stress echocardiography in assessment of ischemia: comparison with two-dimensional dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 37:1303-1309, 2001.
- Matsumura Y, Hozumi T, Arai K, Sugioaka K, Ujino K, Takemoto Y, et al. Non-invasive assessment of myocardial ischaemia using new real-time three-dimensional dobutamine stress echocardiography: comparison with conventional two-dimensional methods. *Eur Heart J* 26:1625-1632, 2005.
- Peteiro J, Pérez R, Pérez D, Estévez R, Barge E et al. Comparison of 2 and 3-dimensional exercise echocardiography for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 20:959-67, 2007.

La derivación temprana al nefrólogo mejora los resultados a largo plazo en la enfermedad renal crónica

Early referral to nephrologists of patients with chronic kidney disease: an opportunity to improve the outcome




José María Peña Porta, Columnista Experto de SIIC
Facultativo Especialista de Nefrología. Hospital de Barbastro,
Huesca, España

Carmen Vicente de Vera Floristán, Doctora en Medicina y Cirugía, Hospital
Universitario Arnau de Vilanova, Lérida, España

Abstract

Chronic kidney disease is increasing worldwide, and its prevalence in patients on hemodialysis keeps growing, causing a steep rise in health care expenditures. In recent years, the importance of appropriate patient care at the pre-dialysis stage, has gained relevance. Therefore, detection of the disease in its early stages is essential, since it would allow for treatment measures to slow its progression and prevent associated complications. In spite of those efforts, a great number of patients consult the nephrologist in advanced stages of renal disease, due to late referrals. This situation, which involves physicians, patients, and the healthcare system, is caused by multiple factors. The negative consequences of late referrals on morbidity, mortality and healthcare expenditures were demonstrated, but the best time to start dialysis based on the glomerular filtration rate, has not been determined yet. In order to diminish the impact of late referrals, the development and dissemination of clinical guidelines together with a coordinated action between nephrologists and general practitioners are essential.

Key words: late referral, start of dialysis, chronic kidney disease

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

Resumen

La enfermedad renal crónica es una patología creciente en todo el mundo y cada vez es mayor la prevalencia de pacientes en diálisis, lo que ocasiona un costo muy elevado. En los últimos años han cobrado relevancia los adecuados cuidados en la etapa prediálisis. Para ello es fundamental detectar la enfermedad en sus primeras fases, lo que puede permitir adoptar las medidas necesarias para su tratamiento o, en su caso, retrasar su progresión y prevenir las complicaciones asociadas. A pesar de todo siguen siendo muchos los pacientes que son vistos por primera vez por un especialista en nefrología en etapas avanzadas de la enfermedad como consecuencia de su derivación tardía. Los factores que ocasionan este fenómeno son numerosos e implican tanto a los médicos, como a los pacientes y al sistema sanitario. Las consecuencias negativas de la derivación tardía ya han sido demostradas en cuanto a morbilidad, mortalidad y costos, pero todavía no está demostrado cuál es el mejor momento de iniciar la diálisis en función del filtrado glomerular. Es imprescindible la elaboración y difusión de guías clínicas junto con la colaboración entre nefrólogos y médicos generales para disminuir el impacto de la derivación tardía.

Palabras clave: referencia tardía, inicio de diálisis, enfermedad renal crónica

Introducción

La incidencia y la prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) están aumentando en todo el mundo. La prevalencia de ERC en Estados Unidos se sitúa aproximadamente en el 11% según los resultados del estudio NAHNES III.¹ En España, los resultados preliminares del estudio EPIRCE (Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en España), actualmente en realización, la sitúan en el 8.4%, con una prevalencia de estadios 3-5 del 6.8%.² Un estudio reciente realizado a nivel mundial situó en casi 2 millones la cifra de pacientes que recibían tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis o trasplante a fines de 2004.³ En comparación con los datos de 2001 esto suponía un incremento del 20% y las estimaciones futuras nos dicen que estas cifras no van a dejar de crecer.⁴ A la vista de estos datos parece claro que la ERC constituye un grave problema de salud pública que acarrea

costos muy importantes para los sistemas de salud nacionales. Además, a pesar de que se han producido importantes avances tecnológicos y una mejor comprensión de las estrategias de tratamiento, la morbilidad y la mortalidad de los pacientes en diálisis continúan siendo muy elevadas respecto de las de la población general, como consecuencia de tratarse de una población cada vez más envejecida y con una importante comorbilidad asociada.⁵

Para tratar de disminuir el impacto que suponen los datos anteriormente mencionados, en la última década han cobrado importancia los cuidados adecuados en la etapa prediálisis con objeto de retrasar en lo posible la progresión de la ERC, prevenir y tratar los factores de riesgo cardiovascular, muy prevalentes en esta población, y conseguir que aquellos pacientes que finalmente tengan que iniciar diálisis lo hagan en las mejores condiciones posibles. Es en este contexto donde ha surgido la cuestión de la derivación temprana o tardía a los especialistas en nefrología de los pacientes con ERC.⁴⁻¹⁰ En esta revisión nos ocuparemos de la definición, epidemiología, causas y consecuencias de la derivación tardía, así como de su prevención.

Recepción: 4/2/2008 - Aprobación: 5/10/2008

Primera edición, www.siic.salud.com: 27/10/2008

Enviar correspondencia a: José María Peña Porta. Hospital de Barbastro,
25199, Huesca, España
pporta@hispavista.com

Patrones de derivación a nefrología

La práctica habitual para derivar a los pacientes afectados de enfermedad renal al especialista en nefrología puede dividirse en tres pautas: derivación temprana, derivación tardía y la no derivación (Figura 1).

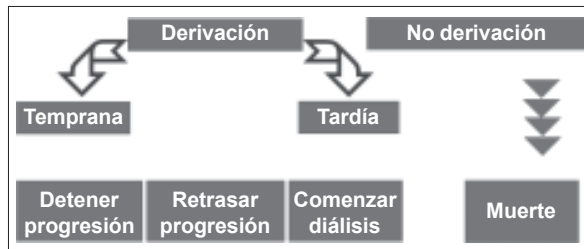


Figura 1. Patrones de derivación a nefrología de los pacientes con enfermedad renal crónica.

Obviamente, la consecuencia de la no derivación es el fallecimiento del paciente. La frecuencia con la que se produce esta conducta y los factores que influyen no se conocen con exactitud. En un estudio retrospectivo, Khan y col. identificaron 304 pacientes con ERC en una región del Reino Unido.¹¹ De estos, sólo el 36% fueron remitidos al único servicio de nefrología existente en la región, el resto sirvieron como control. Los pacientes se dividieron de acuerdo con su edad y la presencia de otras enfermedades en tres grupos de riesgo bajo, medio y alto. La edad media de los pacientes no derivados a nefrología fue de 76 años, comparada con los 62 años de los sí derivados. La proporción de los grupos de riesgo bajo, medio y alto entre los sí remitidos fue de 69%, 58% y 21%, respectivamente. Estos datos sugieren que tanto la edad como la comorbilidad añadida a la insuficiencia renal influyen decisivamente en la derivación de los pacientes al especialista en nefrología por parte de otros médicos. Resultados similares se obtuvieron en otro estudio en Canadá.¹²

Definición y epidemiología de la derivación tardía

La definición de derivación tardía presupone que los médicos generales, los internistas y otros especialistas son capaces de predecir cuándo será necesaria la diálisis en un paciente determinado, algo que resulta difícil incluso para un nefrólogo experto. Por ello es lógico que la definición sea conflictiva, dado que supone conocer de antemano cuál va a ser el futuro de los pacientes. De acuerdo con la definición de Eadington, la derivación tardía se produce cuando el manejo del paciente podría haberse mejorado si el contacto con el especialista en nefrología se hubiera producido antes.¹³ La ambigüedad de esta definición se traduce en la diferente duración del seguimiento por el nefrólogo antes de iniciar diálisis, considerada por otros autores, que en general oscila entre 1 y 6 meses. Como consecuencia de lo anterior la prevalencia de la referencia tardía varía ampliamente entre los diversos trabajos publicados, situándose entre el 10.5% y el 83%.¹⁴⁻³⁸ En el trabajo publicado por nuestro grupo fue del 22%, considerando un punto de corte situado en 4 meses de seguimiento prediálisis.³⁹ A pesar de que parece tratarse actualmente de un problema convenientemente reconocido, la verdad es que hoy en día todavía se registran porcentajes de derivación tardía en niveles similares a los de hace una década.⁶ Parece claro que la existencia de las diversas guías clínicas de las que disponemos en la actualidad no garantiza que se vaya a producir una mejora en la situación a corto plazo y por ello es preciso analizar los factores que

pueden estar implicados en el problema, y que sin duda son de naturaleza multifactorial.

Detección de la enfermedad renal crónica

De acuerdo con los criterios de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* de la *National Kidney Foundation* publicados en 2002,⁴⁰ y de amplia aceptación entre las sociedades científicas, se entiende por ERC: 1) la presencia de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1.73 m² durante un período de tiempo igual o superior a 3 meses, 2) la presencia de lesión renal con o sin descenso del FG durante un período de tiempo igual o superior a 3 meses. El concepto de lesión renal hace referencia a la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón puestas de manifiesto directamente, a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente, por la presencia de albuminuria, proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o mediante técnicas de imágenes. La combinación de ambos criterios es la base para la clasificación de la ERC en 5 estadios (Tabla 1). Para la detección de la ERC en las poblaciones de riesgo se recomienda la medición de la albuminuria como marcador de daño renal y la estimación del FG.⁴¹ Para esto último es útil la utilización de alguna ecuación basada en el nivel de creatinina sérica sin que sea necesaria la recolección de una muestra de orina de 24 horas, que en muchas ocasiones resulta engorrosa y fuente de errores. Otras sustancias endógenas, como la cistatina C, todavía no han sido evaluadas suficientemente como marcadores de FG.⁴² Además de la ya clásica fórmula de Cockcroft-Gault,⁴³ en los últimos años se ha introducido la denominada fórmula MDRD (fórmula del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*) que en su forma abreviada es la recomendada por las guías clínicas para la estimación del FG^{44,45} (Tabla 2).

Utilidad de la estimación del FG mediante fórmulas

La estimación del FG mediante fórmulas proporciona una mejora importante en la información que se puede extraer de la creatinina sérica aislada. Este hecho se traduce en una serie de aplicaciones prácticas de utilidad.^{41,46}

1. Con la aplicación de estas fórmulas se ha puesto de manifiesto la existencia de un importante segmento de pacientes afectados de la denominada "insuficiencia renal oculta" (IRO),⁴⁷ es decir, pacientes con niveles séricos de creatinina dentro del rango de la normalidad pero que presentan ya un FG inferior a 60 ml/min/1.73m². Este problema afecta sobre todo a personas de edad avanzada, con predominio mayoritario del sexo femenino. En un trabajo de nuestro grupo realizado en 567 pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna la prevalencia de IRO fue del 11%. Comprobamos que las mujeres presentaban un riesgo de IRO 4.6 veces superior al de los hombres.⁴⁸ Esto es debido a que cuando la población envejece, especialmente las mujeres, se produce una disminución de la masa muscular, con menor producción de creatinina a partir de creatina por el metabolismo del músculo esquelético, lo que condiciona una distorsión muy importante en la relación existente entre la creatinina sérica y el filtrado glomerular. Este fenómeno puede conducir a sobrevalorar la función renal si sólo se estima mediante la creatinina.⁴⁹

2. Detección de la ERC y monitorización de su progresión. Con la aplicación de las fórmulas se puede clasificar a los pacientes en los diferentes estadios de ERC en función del FG estimado teniendo en cuenta la presencia o no de

otros marcadores de lesión renal.^{40,50} El término clásico de insuficiencia renal crónica (IRC) corresponde a una disminución persistente del FG por debajo de 60 ml/min/1.73 m².

3. Evaluación y manejo de las complicaciones de la ERC, como anemia, hipertensión, mala nutrición, osteodistrofia renal, etc., que pueden ser tratadas de modo eficaz si se detectan tempranamente. Se recomienda evaluar su presencia a partir del estadio 3 de ERC.⁵⁰

4. Empleo de fármacos en la ERC. Muchos fármacos se excretan por los riñones y requieren un ajuste de su dosificación cuando el FG está disminuido y otros se deben manejar con precaución, como IECA, ARAII y AINE, ante la posibilidad de exacerbar el fallo renal que puede estar "oculto" a través de su interferencia en la hemodinámica glomerular. En el trabajo anteriormente mencionado de nuestro grupo, en el que evaluamos la prevalencia de IRO en pacientes hospitalizados, comprobamos que un número considerable de los pacientes con IRO recibieron tratamiento con fármacos potencialmente perjudiciales dado su grado de función renal real.⁴⁸

5. Evaluación del riesgo cardiovascular. Los pacientes con un FG estimado inferior a 60 ml/min/1.73 m² son portadores de un riesgo cardiovascular elevado y deben ser evaluados y tratados de modo intensivo respecto de los factores de riesgo cardiovascular. En estos pacientes, la muerte por eventos cardiovasculares es más frecuente que la progresión hacia la insuficiencia renal terminal.⁵¹

Aunque la utilización de estas fórmulas también tiene sus limitaciones,^{41,46} no cabe duda de que la generalización de su uso contribuye de forma decisiva a la mejor detección de la ERC y, por tanto, a disminuir la prevalencia de la derivación tardía. Desde el año 2007, en nuestra Área de Salud, y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología (SEN),⁵⁰ todos los informes de laboratorio –tanto de pacientes hospitalarios como de atención primaria– se acompañan de una estimación del filtrado glomerular cada vez que se realiza una determinación de la creatinina sérica.

Causas de derivación tardía

Los diferentes motivos por los que los pacientes son referidos de modo tardío al nefrólogo han sido abordados en la literatura médica^{5,52} y se resumen en la Tabla 3.

Algunas enfermedades renales como las glomerulonefritis rápidamente progresivas y las vasculitis pueden llevar a una derivación tardía que es inevitable. Otras nefropatías pueden evolucionar de modo prácticamente asintomático, lo que hace muy difícil su detección. En conjunto, las causas relacionadas con la enfermedad renal no superan el 15%-20% del total.^{29,52} Respecto de las otras causas merecen destacarse las relacionadas con los propios pacientes (30%-40% de los casos) como son la falta de conciencia o comprensión de la enfermedad, su negación, el miedo a lo desconocido y a la pérdida de independencia, y las dificultades socioeconómicas. Respecto del papel de los médicos, éstos explican otro 40%. Los médicos de atención primaria juegan un papel fundamental en la detección temprana de la ERC y en ellos recae la principal responsabilidad de referir a los pacientes al especialista. Los nefrólogos son percibidos por éstos en muchas ocasiones como meros proveedores de tratamiento mediante diálisis. Lo mismo sucede con otros especialistas médicos. Como consecuencia, los pacientes son derivados al nefrólogo en fases avanzadas de la enfermedad. Otros motivos son la falta de comunicación adecuada entre los médicos de atención primaria y los nefrólogos, la percepción por parte de algunos médicos de la inutilidad

de la diálisis en los ancianos, diabéticos y con mucha comorbilidad, y la no consideración de la importancia de los cuidados nefrológicos en el período prediálisis. No se debe olvidar, como se ha mencionado, los errores que se producen al valorar la función renal basándose únicamente en los niveles de creatinina sérica. También los nefrólogos tenemos nuestra parte de responsabilidad, como las largas listas de espera para las consultas y la falta de tiempo para realizarlas convenientemente. Un estudio reciente de Jungers concluyó que considerando todas las posibles causas, la derivación tardía se podría haber evitado en el 72% de los casos.²⁰

Consecuencias de la derivación tardía

Hasta la fecha, las consecuencias clínicas y económicas de la referencia tardía al nefrólogo no han sido examinadas en un gran estudio prospectivo y aleatorizado, y es poco probable que un estudio de estas características rigurosamente controlado sea factible desde el punto de vista logístico y, sobre todo, ético.⁵³ Por ello los datos de los que disponemos se extraen de los estudios observacionales no controlados que han sido publicados.⁶ Las consecuencias de la referencia tardía se reflejan en una serie de parámetros: alteraciones metabólicas, hospitalización y costos, selección de la modalidad de diálisis, creación del acceso vascular permanente, posibilidades potenciales de rehabilitación y, finalmente, en la mortalidad.^{14-38,54-56}

Los pacientes derivados al nefrólogo más tarde presentan siempre signos de uremia grave y necesidad de comenzar diálisis de modo inminente. De hecho, en el momento de la primera diálisis, los niveles de urea y creatinina séricas de estos pacientes están elevados de modo consistente, mientras que la depuración de creatinina está disminuido con respecto a los pacientes referidos de modo más temprano. Además, los derivados tardíamente tienden a presentar de modo significativo mayor grado de acidosis, anemia, malnutrición, sobrecarga hídrica, hiperparatiroidismo, hipocalcemia, hipoalbuminemia e hiperfos-

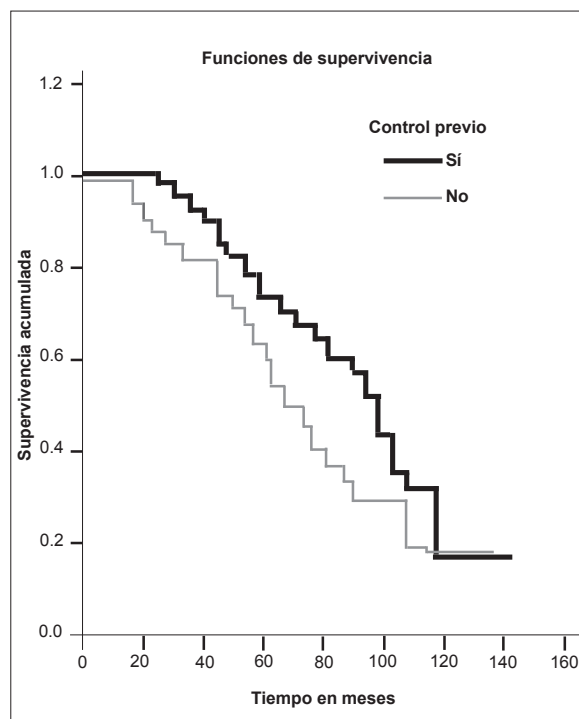


Figura 2. Curvas de supervivencia de los pacientes en diálisis según su derivación temprana o tardía a nefrología.³⁹

foremia comparados con los referidos tempranamente.^{14,19,20,22,24,27} Todas estas alteraciones metabólicas son un reflejo de cuidados prediálisis defectuosos y contribuyen a la elevada mortalidad y costos asociados con el inicio del tratamiento sustitutivo renal (TSR) mediante diálisis en estos pacientes. Cada uno de estos parámetros es potencialmente modificable.

La referencia tardía se asocia de modo significativo con mayor probabilidad de un ingreso prolongado al inicio de la diálisis y con costos incrementados comparados con los pacientes que han sido monitorizados de modo regular por un equipo de nefrología.^{18,24,57} En algunos trabajos, como el nuestro, se ha comprobado que además los pacientes referidos tardíamente presentan a largo plazo una mayor probabilidad de ingreso hospitalario.³⁹

La referencia temprana facilita la discusión calmada con el paciente acerca de la modalidad de diálisis que más se adapta a sus características clínicas y de estilo de vida, y permite además la creación sin prisas de un acceso vascular permanente para un inicio programado de la diálisis. Una decisión informada sobre la modalidad de diálisis en condiciones no urgentes reduce la probabilidad de un cambio posterior de modalidad. Los pacientes derivados tempranamente tienen más probabilidades de comenzar el TSR mediante diálisis peritoneal que los remitidos tardíamente.⁵⁸

Una causa frecuente de hospitalización es la colocación de un acceso vascular y el manejo de las complicaciones que de él se derivan. La colocación de un catéter temporal contribuye de modo importante a la elevada morbilidad y costos de los pacientes referidos de modo tardío.⁵⁹ La mayoría de los pacientes derivados a nefrología en el momento adecuado tienden a presentar un acceso vascular permanente funcionando en el momento del inicio del TSR comparados con sólo una pequeña minoría de los enviados tarde.^{21,22,24,30,39}

La derivación temprana de los pacientes también facilita el inicio de terapias para retrasar la progresión de la enfermedad renal y, además, la inclusión de los pacientes en un programa multidisciplinario dirigido a paliar los problemas físicos, logísticos, sociales y emocionales que se producirán al entrar en diálisis. La participación en programas de ese tipo se ha asociado con una mayor proporción de individuos que continúan trabajando una vez iniciado el TSR, sobre todo en pacientes jóvenes.^{60,61}

El principal objetivo de cualquier medida implementada en medicina es la disminución de la mortalidad. Varios estudios retrospectivos evaluaron la asociación entre el momento de la referencia al nefrólogo y la mortalidad tras el inicio de la diálisis, particularmente durante el primer año. Aunque en algunos estudios aislados no se encontraron diferencias significativas,^{18,24,26,54} lo cierto es que en la mayoría de los trabajos publicados la derivación tardía se acompañó de tasas de mortalidad significativamente más elevadas respecto de los pacientes referidos de modo temprano.^{17,21,22,25,27-29,33-35,37,38,55,56} Estos resultados no son sorprendentes si tenemos en cuenta toda la serie de alteraciones que presentan estos pacientes, enumeradas anteriormente. En el trabajo publicado por nuestro grupo,³⁹ a los 24 meses de seguimiento tras el inicio de la diálisis, las variables asociadas a supervivencia seleccionadas por el modelo de regresión de Cox eran el índice de comorbilidad (RR = 1.91, IC 95% 1.46-2.5; $p < 0.0005$) y la derivación tardía (RR = 0.272, IC 95% 0.098-0.75; $p = 0.017$), aunque a partir de los 36 meses esta última perdía su significación estadística (Figura 2). Aunque la mayoría de los estudios citados muestran un beneficio en términos de supervivencia para los pacientes derivados tempranamente

a nefrología antes de iniciar la diálisis, la crítica que puede hacerse al grado de evidencia que se desprende de ellos es que son retrospectivos en su diseño y algunos no realizan un ajuste estadístico por otras variables de confusión con efecto conocido en la supervivencia de los pacientes en diálisis. Además, lo que es más importante, la referencia temprana a nefrología se acompañó siempre en estos estudios de un inicio más temprano de la diálisis, lo que puede inducir a error al comparar los resultados de los dos grupos de pacientes. Este error en las conclusiones de los estudios se produce al incluir pacientes en diferentes estadios en el curso de la enfermedad. La supervivencia aparentemente mayor puede ser simplemente el reflejo de un registro más temprano del paciente, esto es la contabilización de un mayor tiempo de seguimiento. Este error se denomina "sesgo de adelanto diagnóstico". En el contexto del inicio de la diálisis, este sesgo se refiere al efecto que tiene en la supervivencia el hecho de empezar a medirla desde el momento en que se inicia el TSR, pues los pacientes en estadios más tempranos de la enfermedad tendrán una mayor función renal residual y aparentemente sobrevivirán más tiempo que los pacientes con menor función renal residual al inicio de la diálisis. Pero esta mayor supervivencia se produce no por un inicio de diálisis más temprano, sino por una contabilización a partir de un estadio más inicial en la historia natural de la enfermedad renal.

En un estudio reciente diseñado para contrarrestar el sesgo de adelanto diagnóstico se comparó la supervivencia de dos grupos de pacientes contabilizada desde el momento en que presentaron una depuración estimada de creatinina de 20 ml/min y no desde el momento del inicio de la diálisis.⁶² El grupo de inicio temprano (119 pacientes) comenzó la diálisis con una depuración media de 10.4 ml/min, mientras que el grupo de inicio tardío (116 pacientes) lo hizo con una depuración media de 6.7 ml/min. No se estableció un beneficio en términos de supervivencia por iniciar la diálisis antes, al contrario, el modelo de regresión de Cox demostró una relación inversa significativa entre la depuración de creatinina al inicio de la diálisis y la supervivencia (RR = 1.1; $p = 0.02$), es decir, los pacientes que comenzaron diálisis con niveles inferiores de depuración de creatinina mostraron tendencia a sobrevivir más tiempo. Esta relación mantuvo la significación cuando se añadieron al modelo otras variables como el sexo, edad, presencia de diabetes, acceso vascular inicial, modalidad inicial de diálisis, hemoglobina, albúmina sérica, recuento de leucocitos, índice de comorbilidad de Khan y depuración de creatinina al inicio de la diálisis.⁶² A la vista de estos resultados se desprende que el tema del supuesto beneficio del inicio temprano de la diálisis continúa siendo conflictivo en la actualidad.

Derivación temprana frente a inicio temprano de la diálisis

Aunque, como se ha visto, las ventajas globales de la derivación temprana de los pacientes con ERC parecen incuestionables, como se comenta en el apartado anterior, todavía no está claro si resulta beneficioso en términos de mortalidad el inicio más temprano de la terapia dialítica. Además el inicio temprano de la diálisis también expone a los pacientes a las posibles complicaciones de la técnica y supone una restricción en el estilo de vida. Asumiendo que debe valorarse en conjunto a los pacientes y que en ocasiones son las condiciones clínicas, por ejemplo situaciones de sobrecarga hídrica, y no la analítica, las que dictan la indicación del inicio de la diálisis, no se ha esta-

blecido en qué momento se debe producir éste en función del filtrado glomerular de los pacientes. Esta incerteza ha sido reconocida internacionalmente por los nefrólogos como una de las cuestiones más importantes relacionadas con la diálisis, a dilucidar en los próximos años.⁵³ Los diversos trabajos que han intentado hasta ahora resolver esta cuestión han sido estudios de cohortes o bien de casos y controles, todos ellos sujetos a potenciales factores de confusión, como el ya mencionado sesgo de adelanto diagnóstico, el momento de derivación de los pacientes al nefrólogo, los diferentes cuidados prediálisis dispensados, la comorbilidad, la edad y el cumplimiento terapéutico.

En un estudio ya clásico, Bonomini comparó 32 pacientes que iniciaron diálisis de forma temprana (depuración de creatinina superior a 10 ml/min) con otro grupo de 57 pacientes que inició la diálisis más tardíamente (depuración de creatinina inferior a 4 ml/min). Los pacientes fueron emparejados por la depuración de creatinina al inicio del período de observación, así como por la gravedad de otros problemas clínicos y por la duración del seguimiento. Los pacientes que iniciaron diálisis temprana, a los 12 años presentaban una supervivencia del 85%, frente al 51% en el grupo que inició tardíamente. También los días de hospitalización por año (5 días comparados con 11 días) fueron menores en aquellos que iniciaron la diálisis de forma temprana.⁶³ En otro estudio reciente realizado en una población de 2 920 pacientes, los autores demostraron un incremento del riesgo de mortalidad del 14% por cada 5 ml/min de aumento de la tasa de filtrado glomerular calculada con la ecuación MDRD.⁶⁴ Aunque hasta hace poco parecía difícil diseñar y llevar a cabo un estudio controlado para investigar esta cuestión, lo cierto es que actualmente se está haciendo. Se trata del estudio IDEAL (*Initiating Dialysis Early and Late*) que incluyó 800 pacientes procedentes de 32 unidades de Australia y Nueva Zelanda.⁶⁵ El objetivo primario del estudio es determinar si el inicio temprano de la diálisis reduce la mortalidad por cualquier causa en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. Los objetivos secundarios son determinar si también se asocia con una disminución en la morbilidad (infecciones y enfermedades cardiovasculares, incluyendo parámetros ecocardiográficos), en las complicaciones asociadas a la diálisis (problemas de acceso vascular, alteraciones hidroelectrolíticas y la necesidad de accesos vasculares temporales), reduce los costos generales del tratamiento, reduce los días de hospitalización, altera la pérdida de función renal residual y mejora la calidad de vida y el estado nutricional. Los pacientes incluidos son mayores de 18 años, presentaban enfermedad renal crónica progresiva y tienen una tasa de filtrado glomerular basal entre 10 y 20 ml/min/1.73 m². Cuando el filtrado glomerular descendió a 15 ml/min/1.73 m², los pacientes fueron aleatorizados para iniciar la diálisis de modo temprano o tardío y observados cada tres meses a partir del sorteo. El grupo de inicio temprano comenzó diálisis con un filtrado entre 10 y 14 ml/min/1.73 m² y el grupo de inicio tardío lo hizo cuando el filtrado descendió a 7 ml/min/1.73 m². Por lo tanto, este estudio está diseñado de modo adecuado para contestar la pregunta de si el comienzo temprano de la diálisis mejora la mortalidad y la morbilidad y a qué costo. Los resultados de este prometedor estudio se espera que sean publicados en 2009.⁵³

Prevención

Parece claro que la mejor forma de prevenir la derivación tardía es la detección temprana de la ERC y la consi-

guiente consulta al nefrólogo. No obstante, algunos estudios realizados en Estados Unidos revelaron que, hasta 2003, sólo al 22% de los pacientes con diabetes mellitus y al 28% de los hipertensos se les realizaba una determinación de la creatinina sérica.⁶⁶ Además, la mayoría de los médicos de atención primaria investigan en ese país la presencia de ERC en menos del 20% de sus pacientes.⁶⁷ Recientemente, Bang y col., a partir de los datos de 8 530 pacientes, desarrollaron un sencillo sistema de puntuación para identificar aquellas personas de la población general con mayor riesgo de ser portadores de ERC, y por lo tanto candidatos a la determinación de la función renal.⁶⁸ Las variables que intervienen en este método son la edad (estratificada en tres grupos: 50-59 años, 60-69 y de 70 años o más. Al primer grupo se le asignan 2 puntos, al segundo 3 y al tercero 4), el sexo femenino, la presencia de anemia, hipertensión, diabetes, historia de enfermedad cardiovascular, historia de insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica y proteinuria. A cada uno de estos ocho antecedentes se les asigna un punto. Los autores seleccionan un punto de corte de 4 o más puntos para la presencia de un filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m², lo que resulta en una sensibilidad del 92%, especificidad del 68%, valor predictivo positivo del 18% y valor predictivo negativo del 99%. En conjunto, sólo 18% de los pacientes con puntuaciones de 4 o más presentaron ERC. Los autores argumentan que este instrumento puede servir como prueba de tamizaje, que puede incrementar la probabilidad preprueba de evolucionar a ERC y complementar las fórmulas existentes que estiman el FG basándose en los niveles de creatinina.⁶⁸ Otras iniciativas interesantes han evaluado recientemente la efectividad y la viabilidad de clínicas multidisciplinarias para abordar la ERC, que incluyen nefrólogos, personal de enfermería, dietistas y trabajadores sociales, obteniendo buenos resultados.⁶⁹⁻⁷¹ El tiempo y la experiencia nos dirán si este tipo de instrumentos se acaban imponiendo en la práctica clínica diaria. Mientras tanto, parece que la principal medida a adoptar es mejorar la comunicación entre los médicos de atención primaria y los nefrólogos. En 2006 realizamos una encuesta a todos los médicos de atención primaria de nuestra provincia para conocer qué métodos utilizaban para valorar la función renal de sus pacientes.⁷² Sobre una muestra de 289 médicos se obtuvieron 141 (49%) respuestas: 48 (34%) utilizaban la creatinina sérica; 25 (18%) la urea y la creatinina séricas, y la proteinuria; 19 (13%) la urea y la creatinina séricas; 7 (5%) el FG estimado por fórmula matemática; 7 (5%) la urea y la creatinina séricas, la proteinuria y el FG estimado por fórmula matemática. En conjunto, la mayoría de los médicos que contestaron a la encuesta desconocían el FG de más del 80% de sus pacientes. Afortunadamente esta situación está cambiando, pues como se comentó, actualmente en nuestra área en los informes de laboratorio se informa tanto la creatinina sérica como la estimación del FG.

Recientemente, la Sociedad Española de Nefrología y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) han elaborado un documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica.⁷³ En este documento se recogen 13 recomendaciones en las que se describe qué pacientes están en riesgo de presentar ERC (mayores de 60 años, o hipertensos, o diabéticos, o con enfermedad cardiovascular, o familiares de pacientes con enfermedad renal), cómo detectarlos a partir del FG estimado mediante ecuaciones que utilizan la creatinina sérica (MDRD) y la determinación de albuminuria, y qué objetivos terapéuticos deben establecerse. Los criterios de derivación a

nefrología son: todo paciente con FG < 30 ml/min, o con FG < 45 ml/min si es < 70 años. Además, debe derivarse a todo paciente con ERC y FG > 30 ml/min si el aumento de la creatinina sérica (Cr_s) > 1 mg/dl en menos de 1 mes, o el cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina es > 500 mg/g, o si presenta hematuria no urológica asociada a proteinuria, o si no se consigue un adecuado control de la presión arterial o con otros factores de riesgo cardiovascular. En cada área de salud debe protocolizarse la detección y el seguimiento conjunto entre atención primaria y nefrología de cada estadio de la ERC.

En conclusión, todos los esfuerzos son pocos a la hora de afrontar el reto que supone enfrentarse a la detección y el manejo de la ERC, una patología de incidencia y prevalencia crecientes y que acarrea unos enormes costos sociosanitarios y económicos. El establecimiento y la adecuada difusión de guías clínicas apropiadas, junto con una estrecha colaboración multidisciplinaria entre los diferentes niveles sanitarios son las principales herramientas con las que contamos hoy en día para disminuir los elevados porcentajes actuales de derivación tardía y poder paliar sus consecuencias.

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

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

Bibliografía

1. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 41:1-12, 2003.
2. <http://nefrologia.grupoaulamedica.com/ficha2.asp?id=74> (consultado el 31/1/2007 a las 17 horas).
3. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant* 20:2587-93, 2005.
4. St Peter, Schoolwerth AC, McGowan, McClellan. Chronic kidney disease: issues and establishing programs and clinics for improved patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 41:903-924, 2003.
5. Obrador GT, Pereira BJ. Early referral to the nephrologist and timely initiation of renal replacement therapy: A paradigm shift in the management of patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 31:398-417, 1998.
6. Huisman RM. The deadly risk of late referral. *Nephrol Dial Transplant* 19:2175-80, 2004.
7. Sprangers B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Late referral of patients with chronic kidney disease: no time to waste. *Mayo Clin Proc* 81:1487-94, 2006.
8. Levin A. Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 15(Supl.3):S8-S13, 2000.
9. Wauters JP, Lameire N, Davison A, Ritz E. Why patients with progressing kidney disease are referred late to the nephrologist: on causes and proposals for improvement. *Nephrol Dial Transplant* 20:490-6, 2005.
10. Ismail N, Neyra R, Hakim R. The medical and economical advantages of early referral of chronic renal failure patients to renal specialists. *Nephrol Dial Transplant* 13:246-50, 1998.
11. Khan IH, Catto GR, Edward N, MacLeod AM. Chronic renal failure: factors influencing nephrology referral. *QJM* 87:559-564, 1994.
12. Mendelshon CD, Singer PA. Referral for dialysis in Ontario. *Arch Intern Med* 155:2473-2478, 1995.
13. Eadington DW. Delayed referral for dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11:2124-2126, 1996.
14. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS, Pereira BJG. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 10:1281-1286, 1999.
15. Astor BC, Eustace JA, Powe NR, Klag MJ, Sadler JH, Fink NE, Coresh J. Timing of nephrologist referral and arteriovenous access use: the CHOICE study. *Am J Kidney Dis* 38:494-501, 2001.
16. Avorn J, Winkelmayer WC, Bohn RL, et al. Delayed nephrologist referral and inadequate vascular access in patients with advanced chronic kidney failure. *J Clin Epidemiol* 55:711-716, 2002.
17. Cass A, Cunningham J, Arnold PC, Snelling P, Wang Z, Hoy W. Delayed referral to a nephrologist: outcomes among patients who survive at least one year on dialysis. *Med J Aust* 177:135-138, 2002.
18. Ellis PA, Reddy V, Bari N, Cairns HS. Late referral

- of end-stage renal failure. *QJM* 91:727-732, 1998.
19. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 28:841-845, 1996.
20. Jungers P, Joly D, Nguyen-Khoa T, Mothu N, Bassilios N, Grünfeld JP. Continued late referral of patients with chronic kidney disease. Causes, consequences, and approaches to improvement. *Presse Med* 35:17-22, 2006.
21. Jungers P, Massy ZA, Nguyen-Khoa T, Choukroun G, Robino C, Fakhouri F, Touam M, Nguyen AT, Grünfeld JP. Longer duration of predialysis nephrological care is associated with improved long-term survival of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16:2357-2364, 2001.
22. Kinchen KS, Sadler J, Fink N, Brookmeyer R, Klag MJ, Levey AS, Powe NR. The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Intern Med* 137:479-486, 2002.
23. Lameire N, Van Viesse W. The pattern of referral of patients with end-stage renal disease to the nephrologist-a european survey. *Nephrol Dial Transplant* 14(Supl.6):16-23, 1999.
24. Roubicek C, Brunet P, Huiart L, Thirion X, Leonetti F, Dussol B, Jaber K, Andrieu D, Ramanananarivo P, Berland Y. Timing of nephrology referral: influence on mortality and morbidity. *Am J Kidney Dis* 36:35-41, 2000.
25. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality in maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11:2417-2420, 1996.
26. Schmidt RJ, Domico JR, Sorokin MI, Hobbs G. Early referral and its impact on emergent first dialyses, health care cost, and outcome. *Am J Kidney Dis* 32:278-283, 1998.
27. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in the united states. *Am J Kidney Dis* 41:310-318, 2003.
28. Winkelmayer WC, Owen W, Levin R, Avorn J. A propensity analysis of late versus early nephrologist referral and mortality on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 14:486-492, 2003.
29. Roderick P, Jones C, Tomson C, Mason J. Late referral for dialysis: improving the management of chronic renal disease. *QJMed* 95:363-370, 2002.
30. Gallego E, López A, Lorenzo I, López E, Llamas F, Illescas ML, Andrés E, Serrano A, Olivás E, Gómez Roldán C. Referencia precoz y tardía al nefrólogo, su influencia en la morbi-mortalidad en hemodiálisis. *Nefrología* 23:234-242, 2003.
31. Obialo CI, Ofili EO, Quarshie A, Martin PC. Ultralate referral and presentation for renal replacement therapy: socioeconomic implications. *Am J Kidney Dis* 46:881-6, 2005.
32. Navaneethan SD, Nigwekar S, Sengodan M, Anand E, Kadam S, Jeevanantham V, Grieff M, Choudhry V. Referral to nephrologists for chronic kidney disease care: is non-diabetic kidney disease ignored? *Nephron Clin Pract* 106:113-8, 2007.
33. Nakamura S, Nakata H, Yoshihara F, Kamide K,

- Horio T, Nakahama H, Kawano Y. Effect of early nephrology referral on the initiation of hemodialysis and survival in patients with chronic kidney disease and cardiovascular diseases. *Circ J* 71:511-6, 2007.
34. Schwenger V, Morath C, Hofmann A, Hoffmann O, Zeier M, Ritz E. Late referral- a major cause of poor outcome in the very elderly dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 21:962-7, 2006.
35. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL, Port FK, Gillespie BW. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2:89-99, 2007.
36. Metcalfe W, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, MacLeod AM. Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy? *Kidney Int* 57:2539-45, 2000.
37. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancón S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: Epidémiologie de l'Insuffisance Renale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 42:474-85, 2003.
38. Stoves J, Bartlett CN, Newstead CG. Specialist follow up of patients before end stage renal failure and its relationship to survival on dialysis. *Postgrad Med J* 77:586-8, 2001.
39. Peña JM, Logroño JM, Pernaute R, Laviades C, Virto R, Vicente de Vera C. Late nephrology referral influences on morbidity and mortality of hemodialysis patients. A provincial study. *Nefrología* 26:84-97, 2006.
40. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139:137-47, 2003.
41. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function- measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 354:2473-83, 2006.
42. Stevens LA, Levey AS. Chronic Kidney disease in the elderly - How to assess risk? *N Engl J Med* 352:2122-24, 2005.
43. Cockcroft DW, Gault MG. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976.
44. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461-70, 1999.
45. Levey AS, Greene T, Kusec JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 11:A0828, 2000.
46. Peña JM. Utilidad y relevancia clínica de la determinación del filtrado glomerular calculado. *Rev Clin Esp* 207:249-252, 2007.

Recanalización de las obstrucciones tumorales rectocolónicas mediante la inserción endoscópica de prótesis metálicas autoexpansibles

Rechannelling of colorectal tumoral obstructions by means of endoscopically inserted self-expanding metal stents



Jesús García-Cano, Columnista Experto de SIIC
Médico Adjunto de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Luz, Servicio Regional de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM), Cuenca, España

Lourdes Taberna Arana, Hospital Virgen de la Luz, Servicio Regional de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM), Cuenca, España

Abstract

Self-expanding metal stents are being increasingly used to solve malignant colonic obstruction. Patients can, then, either undergo scheduled surgery, or the stent can serve as a definitive palliative treatment in unfit surgical patients. We present the experience with such technique in our hospital, a level II center within the Spanish National Health Service during a six years period time (2002-2007). Colonic obstruction tried to be solved by means of endoscopically inserted stents in 83 occasions on 80 patients. Technical success in stent insertion was achieved in 80 attempts (96.4%) and good clinical results were reached in 78 occasions (94%). Both endoscopy and fluoroscopy were employed 37 (44.5%) times and only endoscopy in the remaining 46 (55.5%). 52 (63%) patients underwent scheduled surgery and the stent serve as a definitive palliative treatment in the rest. There were 14 (17%) complications, the most severe was a perforation that caused patient's death (mortality 1.2%). In conclusion, endoscopic insertion of stents appears to be a safe and effective method for the initial management of colonic obstruction.

Key words: colorectal cancer, colorectal stents, large bowel obstruction, palliation

➤ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

Las prótesis metálicas autoexpansibles se están utilizando cada vez con más frecuencia para resolver la obstrucción colónica tumoral. Después, los pacientes pueden ser intervenidos de forma programada o bien, en casos no aptos para la cirugía, la prótesis sirve como tratamiento paliativo definitivo. En nuestra experiencia con esta técnica en un hospital de nivel II del Sistema Español Nacional de Salud durante un período de 6 años (2002-2007), se trató de resolver la obstrucción colónica en 83 ocasiones a 80 pacientes, mediante la inserción endoscópica de prótesis. La inserción fue técnicamente posible en 80 intentos (96.4%) y se obtuvo un buen resultado clínico en 78 ocasiones (94%). Se utilizó endoscopia y fluoroscopia 37 veces (44.5%) y en las 46 (55.5%) restantes, sólo endoscopia. Se operó de forma programada a 52 pacientes (63%) y la prótesis se consideró un tratamiento paliativo definitivo en el resto. Hubo 14 (17%) complicaciones. La más grave fue una perforación colónica que llevó al fallecimiento de un paciente (mortalidad: 1.2%). Como conclusión, la inserción endoscópica de prótesis parece un método seguro y eficaz en el tratamiento inicial de la obstrucción colónica tumoral.

Palabras clave: cáncer de colon, prótesis de colon, obstrucción colónica, tratamiento paliativo

Introducción

La obstrucción es un fenómeno patológico común a todos los órganos tubulares del organismo. Las consecuencias fisiopatológicas varían, lógicamente, según el lugar anatómico en que se produzca el fenómeno obstructivo.

Desde hace años, el avance de la tecnología ha permitido utilizar distintos materiales para fabricar lo que se denominan prótesis metálicas autoexpansibles (PMA) o *stents*. Las PMA son unos tubos cilíndricos, en forma de malla, de distintas longitudes y anchuras, que tienen la característica de poder insertarse plegadas. Esta propiedad permite atravesar estenosis muy importantes, sin que sea preciso dilatarlas previamente en la mayoría de las ocasiones. Una vez dentro de la zona obstruida, mediante un mecanismo de liberación, las PMA se abren, consiguiendo un diámetro suficiente para recanalizar la zona estenosada.

Las PMA –con modificaciones según el lugar anatómico– se utilizan para recanalizar la obstrucción de estructuras tubulares como las coronarias, la tráquea o gran parte del tubo digestivo y de la vía biliar.¹ La inserción por parte de los endoscopistas de prótesis digestivas en el esófago,² en el área gastroduodenal³ y en el colon⁴ constituye, junto con la endoscopia biliopancreática (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE]) el exponente principal del intervencionismo endoscópico digestivo.⁵

En 1991 se describió por primera vez la utilización de una PMA para paliar la obstrucción colónica aguda.⁶ Desde entonces ha habido mejoras tecnológicas en los *stents*. Han aparecido modelos específicamente diseñados para recanalizar las obstrucciones tumorales rectocolónicas y también ha aumentado su utilización por parte de los endoscopistas.⁷

Las PMA en el colon permiten resolver la obstrucción inicialmente. Después, tras la evaluación clínica, el paciente puede ser intervenido de su neoplasia en forma programada o bien, si no es apto para la cirugía, la prótesis puede servir como tratamiento paliativo definitivo.⁸

Recepción: 15/4/2008 - Aprobación: 1/11/2008

Primera edición, www.siic.salud.com: 4/11/2008

Enviar correspondencia a: Jesús García-Cano. Sección de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, 16002, España
j.garcia-cano@terra.es

Métodos de inserción de las prótesis

Tras el diagnóstico clínico y radiológico de la obstrucción colónica se realiza una colonoscopia en la se que intenta insuflar la menor cantidad de aire posible. Una vez diagnosticada la obstrucción de origen tumoral se toman habitualmente biopsias y, de acuerdo con el equipo de cirugía, se valora su resolución por medio de una PMA. El paso más determinante para insertar una PMA es lograr atravesar la estenosis tumoral con una guía y situarla más allá de la neoplasia, en tejido sano. Sobre esta guía irá la prótesis plegada, que se abrirá después dentro del tumor, recanalizando así la obstrucción. Para tener la seguridad de que la guía estaba correctamente situada se pueden emplear, básicamente, dos técnicas.

Fluoroscopia

Cuando la PMA se coloca en la sala de radiología, se sitúa el colonoscopio con canal terapéutico en la parte más distal del tumor. Se pasa una guía de 0.035 pulgadas de diámetro (0.875 mm), con punta hidrofílica atraumática, a través del canal de trabajo del colonoscopio, con la intención de atravesar todo el segmento estenosado. La confirmación de que la guía ha pasado la estenosis se obtiene por fluoroscopia. Además, sobre la guía se introduce un catéter biliar de los utilizados en la CPRE y por medio de la inyección de contraste se delinea la obstrucción. Se retira después el catéter y, siempre sobre la guía, se inserta la prótesis. Una vez que la PMA se coloca dentro de la estenosis, comienza a abrirse gradualmente, hasta dejarla situada correctamente, con los extremos proximal y distal en la zona colónica sana. Algunas de las prótesis comerciales que pueden insertarse a través del canal de trabajo del colonoscopio terapéutico (ATCTCT) son Wallstent® –de acero inoxidable–, y las de nitinol: Wallflex®, Niti-S® y Hanaro®. Las prótesis Ultraflex® Precision® (también de nitinol) no pueden colocarse ATCTCT por ser, todavía plegadas, de calibre mayor que el del canal. Por lo que, una vez pasada la guía, se retira el endoscopio (dejando la guía dentro de la estenosis). Sobre la guía se pasa la prótesis y su liberación se monitorea con el endoscopio en paralelo y con fluoroscopia (Figura 1).

Endoscopio de calibre muy fino

El endoscopio de calibre muy fino (ECMF) es capaz de atravesar la estenosis (Figura 2). La dificultad que tienen muchos gastroenterólogos para disponer de una sala de radiología para realizar intervenciones endoscópicas ha lle-

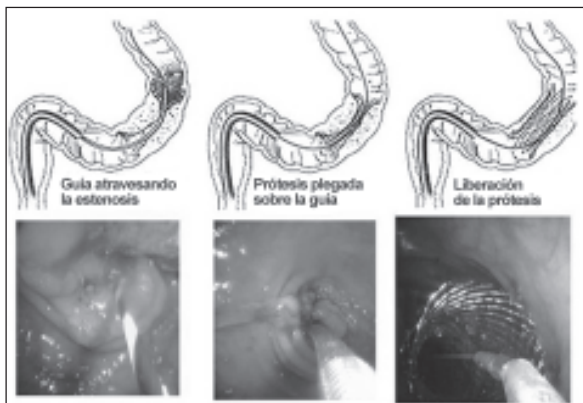


Figura 1. En la parte superior se observa un esquema de los pasos para la inserción de una prótesis metálica autoexpansible, por dentro del canal de trabajo de un endoscopio terapéutico, para recanalizar una obstrucción tumoral en el colon. En la parte inferior se encuentran las correspondientes imágenes endoscópicas. Las maniobras para la inserción se controlan por endoscopia y fluoroscopia.

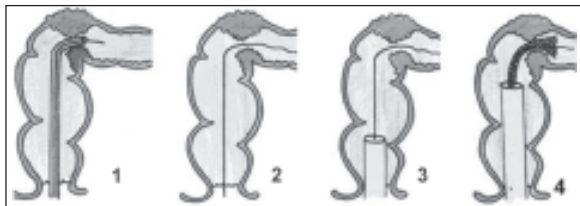


Figura 2. Si no se dispone de fluoroscopia: (1) la estenosis puede atravesarse con un endoscopio de calibre muy fino. (2) A continuación se deja una guía más allá del tumor y se retira el endoscopio. (3) La guía se introduce de manera retrógrada en el canal de trabajo de un endoscopio terapéutico. (4) Sobre esta guía se desliza una prótesis tal como se describe en la Figura 1. El método está descrito en: García-Cano J. Use of an ultrathin endoscope to allow endoscopic insertion of enteral wallstents without fluoroscopic monitoring. Dig Dis Sci 51:1231-35, 2006, y en: García-Cano et al. Use of an ultrathin endoscope to insert self-expanding metal stents in tumoral strictures of the Rectosigmoid without fluoroscopy. Gastrointest Endosc AB258, 2007.

vado a desarrollar técnicas que puedan suplir la seguridad que da la fluoroscopia. Existen varios modelos de endoscopios de calibre muy pequeño que pueden atravesar muchas estenosis colónicas (al menos en el recto y sigma más distal). Según la técnica descrita por nosotros previamente,⁹ una vez atravesado el tumor con un endoscopio de 6 mm de diámetro (Pentax EG-1870 K®) se deja colocada una guía a través del canal de trabajo del ECMF. A continuación, se retira el ECMF, dejando la guía más allá de la estenosis. Esta guía puede después insertarse de manera retrógrada en el colonoscopio terapéutico y colocar con seguridad sobre ella una PMA a través de su canal de trabajo o bien deslizar con la guía una prótesis que no pueda introducirse ATCTCT y monitorear su liberación con un endoscopio en paralelo.

Cuando no se dispone de fluoroscopia ni de ECMF, la sensación táctil del endoscopista de que la guía ha pasado libremente, y la ausencia de imágenes en la pantalla del videoendoscopio de que la guía se vuelva, pueden utilizarse para colocar una PMA. No obstante, no existe la seguridad absoluta de que la guía esté correctamente colocada. Es éste un riesgo que puede asumirse ponderando las circunstancias concretas de cada caso. Si no se ha utilizado fluoroscopia deben hacerse radiografías al final del procedimiento (Figura 3).

En nuestra experiencia, hemos utilizado PMA sin cubierta sobre la malla. Esto facilita que el tumor penetre en las celdas metálicas y se disminuye la posibilidad de migración. No obstante, el tumor puede crecer, con el tiempo, por dentro y obstruir la prótesis.

Tras la inserción de las PMA, el enfermo se mantiene internado para completar el estudio. En los días sucesivos se debe comprobar su mejoría clínica y vigilar la existencia de posibles complicaciones. Puede considerarse éxito clínico la resolución del síndrome de obstrucción colónica tras la inserción de la prótesis, sin complicaciones importantes que precisen, por ejemplo, cirugía.

Resultados de la inserción de prótesis

En nuestra experiencia, desde mayo de 2002 hasta marzo de 2008 (71 meses, casi 6 años), se intentó resolver la obstrucción colónica tumoral mediante la inserción de PMA en 83 ocasiones en 80 pacientes, lo que hace una media de aproximadamente un intento de inserción (exactamente 1.16) al mes. Los pacientes eran 52 (63%) hombres y 31 (37%) mujeres. Como se observa en la Figura 4, la gran mayoría de las obstrucciones se encontraban en el rectosigma. Excepto un tumor ovárico, el resto de los pacientes presentaban adenocarcinomas primitivos del colon. En 37 ocasiones (44.5%) se utilizó endoscopia y



Figura 3. Prótesis de nitinol Wallflex tras su inserción en una neoplasia colónica obstructiva en el ángulo rectosigmoideo.

fluoroscopia. En las 46 (55.5%) restantes, sólo endoscopia, principalmente el método del endoscopio de calibre fino. Casi todos los procedimientos (80 [96.4%]) se realizaron con éxito. Dos pacientes en los que no pudo insertarse la PMA fueron intervenidos de urgencia, y en el tercero, una paciente de 94 años, se decidió administrar tan sólo tratamiento paliativo. En las 80 ocasiones en que pudo insertarse una prótesis se utilizaron: a través del canal de trabajo de un colonoscopio terapéutico: 41 Wallflex® (de 6 o 9 cm de longitud y 25 mm de diámetro máximo una vez abiertas del todo), 31 Wallstent® (6 o 9 cm de longitud y 22 mm de diámetro abiertas), 3 Niti-S® (8 cm de longitud y 20 mm de diámetro) y una Hanaro® (11 cm de longitud y 22 mm de diámetro). Se insertaron también 4 Ultraflex® Precision, que no caben por el canal de trabajo del endoscopio, controlándose su liberación con el endoscopio en paralelo. Se obtuvo una resolución completa de la obstrucción en 78 ocasiones (94%). La mayoría de los pacientes que no recuperaron por completo el tránsito intestinal se debió a carcinomatosis peritoneal. Tras evaluarse la extensión de la enfermedad, se intervino de forma programada a 52 (63%) de los pacientes. En el resto, la prótesis se consideró un tratamiento paliativo definitivo. Las complicaciones fueron 14 (17%): dos perforaciones (una causó el fallecimiento del paciente [mortalidad 1.2%]), dos bacteriemias, una fístula colovesical, tenesmo en tres pacientes, cuatro prótesis migraron y dos se obstruyeron.

Comentarios sobre la recanalización de las obstrucciones tumorales mediante prótesis

La obstrucción aguda del colon forma parte del síndrome de abdomen agudo y debe resolverse con urgencia. Tradicionalmente, la única opción de tratamiento era la cirugía.

La morbimortalidad de los pacientes intervenidos por obstrucción colónica aguda es elevada. Uno de los factores que más influye en las complicaciones de la cirugía es la deficiente preparación del colon. Los pacientes suelen tener una retención importante de heces que conlleva, con frecuencia, la contaminación del campo quirúrgico. Además, con la distensión progresiva del intestino grueso, se producen bacteriemias. El sigma es el lugar anatómico donde con más frecuencia se localiza la obstrucción. Las causas más frecuentes son los tumores y procesos benignos como la diverticulitis.

El procedimiento quirúrgico habitual suele ser una colostomía de descarga, en primer lugar, y meses después, si es posible, la reconstrucción del tránsito colónico normal.

Sin embargo, el enfoque terapéutico de la obstrucción colónica aguda ha cambiado progresivamente desde que, en 1991, se describió por primera vez la utilización de una PMA para paliar la obstrucción.⁶ En un estudio de Martínez Santos y col.¹⁰ se comparó el tratamiento quirúrgico tradicional de la obstrucción colónica tumoral con el de la inserción de PMA. En los pacientes en que la obstrucción se resolvió inicialmente con PMA y se realizó cirugía programada posterior, se demostró una menor incidencia de complicaciones graves y una disminución de la estadía hospitalaria. Además, en 48 (37%) pacientes en los que se insertó una PMA, el estudio de extensión recomendó no operar. La prótesis se consideró como tratamiento paliativo definitivo y se evitaron, por tanto, las intervenciones quirúrgicas.

La media mensual de inserción de PMA en las series publicadas es de 0.77.¹¹ La experiencia actual en nuestro centro, con una tasa de algo más de un intento de inserción mensual, es muy aceptable. Además, es preciso tener en cuenta que nuestro Hospital se encuadra en el nivel II dentro del Sistema Español Nacional de Salud (quizás un *community hospital* en la terminología anglosajona), mientras que la mayoría de los trabajos publicados están realizados en grandes centros. Probablemente, la confianza de los cirujanos con los que trabajamos en la descompresión colónica por medio de PMA es la que ha propiciado la proliferación de esta técnica en nuestro centro.

La inserción endoscópica de una PMA, dentro de la dificultad que toda técnica de intervencionismo comporta, nos parece un procedimiento más sencillo que, por ejemplo, la CPRE,¹² y con una curva de aprendizaje más corta. De todos modos, pensamos que para obtener unas tasas de éxito aceptables (superiores en general al 90%) es preciso tener una dedicación especial por parte de los médicos y del personal auxiliar de endoscopias.

En nuestra opinión, la inserción endoscópica de las prótesis debería hacerse siempre con control fluoroscópico. No obstante, los gastroenterólogos tienen frecuentemente dificultades para utilizar equipos radiológicos adecuados. Hasta que este problema pueda solucionarse, quizás el ECMF puede ser un método alternativo⁹ en obstrucciones de recto y sigma.

Las complicaciones graves son pocas, aunque si se produce una perforación colónica durante la inserción se necesita una intervención urgente y, lógicamente, en muy malas condiciones. La migración o la obstrucción pueden solucionarse fácilmente en forma endoscópica. En tres de nuestros pacientes, la dilatación del tumor realizada por la prótesis impidió la reaparición de un síndrome obstructivo, a pesar de haber migrado, y no

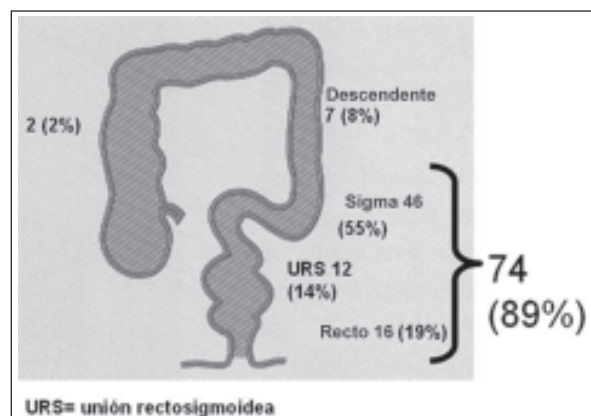


Figura 4. Localización y porcentaje de las estenosis tumorales colónicas.

fue preciso insertar una nueva. Quizá debería considerarse el emplear siempre una cobertura antibiótica para evitar una bacteriemia, como ocurrió en dos de nuestros pacientes. Sin embargo, no hay consenso generalizado sobre la antibioticoterapia profiláctica al insertar prótesis.

En resumen, en nuestra experiencia, las PMA colónicas permiten recanalizar la obstrucción aguda, restableciendo el tránsito intestinal por medio de una técnica mínimamente invasiva y con pocas complicaciones graves. Después, si el paciente es operable, la intervención puede realizarse de forma programada, evitando por tanto, muchas veces, la colostomía de descarga inicial. Actualmente, la descompresión inicial de la obstrucción

por medio de una PMA y la cirugía laparoscópica posterior del tumor son una opción prometedora.¹³ Si, por el contrario, el paciente es inoperable, la prótesis sirve para paliar, de forma definitiva, la obstrucción.

Por la buena experiencia obtenida en éste y otros trabajos anteriores,¹⁴ la inserción de prótesis metálicas autoexpansibles podría considerarse, en general, como el tratamiento inicial de la obstrucción colónica, especialmente a nivel del colon izquierdo (recto-sigma-descendente), lugar donde asientan con mayor frecuencia los tumores del intestino grueso.¹⁵ Habría, pues, que reorganizar los recursos sanitarios para que los pacientes puedan beneficiarse, en el momento que lo necesiten, de la inserción de PMA por equipos con experiencia.

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

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

Bibliografía

1. Baron TH. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstructions of the gastrointestinal tract. *New Engl J Med* 344:1681-87, 2001.
2. García-Cano J. Endoscopic insertion of oesophageal stents without fluoroscopic guidance. *Scand J Gastroenterol* 40:1132-3, 2005.
3. García-Cano J, Jimeno C, Viñuelas M, et al. Palliation of malignant gastric outlet obstruction by means of endoscopically inserted self-expanding metal stents. A community Hospital experience. *Endoscopy* 39(Suppl I):A189, 2007.
4. García-Cano J, Sánchez-Manjavacas N, Gómez Ruiz CJ, et al. Inserción endoscópica de prótesis metálicas autoexpansibles en obstrucciones tumorales del colon. *Gastroenterol Hepatol* 29:610-5, 2006.
5. García-Cano Lizcano J, Taberna Arana L. Terapéutica biliar endoscópica en pacientes con 90 o más años de edad. *Salud(i)Ciencia* 12(4):8-10, 2004.
6. Dohmoto M. New method: endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of

- malignant stenosis. *Endosc Dig* 3:1507-12, 1991.
7. García-Cano J, González-Huix F, Juzgado D, et al. Use of self-expanding metal stents to treat malignant colorectal obstruction in general endoscopic practice (with videos). *Gastrointest Endosc* 64:914-20, 2006.
8. Targownik LE, Spiegel BM, Sack J, et al. Colonic stent vs emergency surgery for management of acute left-sided malignant colonic obstruction: a decision analysis. *Gastrointest Endosc* 60:865-74, 2004.
9. García-Cano J. Use of an ultrathin endoscope to allow endoscopic insertion of enteral wallstents without fluoroscopic monitoring. *Dig Dis Sci* 51:1231-35, 2006.
10. Martínez-Santos C, Lobato RF, Fradejas JM, et al. Self-expandable stent before elective surgery vs. emergency surgery for the treatment of malignant colorectal obstructions: comparison of primary anastomosis and morbidity rates. *Dis Colon Rectum* 45:401-6, 2002.
11. García-Cano J. Endoscopic insertion of self-expanding metal stents as first step to treat malignant

- colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 100:1203-4, 2005.
12. García-Cano Lizcano J, González Martín JA. Adiestramiento en la canalización de la vía biliar mediante Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). *Gastroenterol Hepatol* 23:404-405, 2000.
13. Balague C, Targarona EM, Sainz S, et al. Minimally invasive treatment for obstructive tumors of the left colon: endoluminal self-expanding metal stent and laparoscopic colectomy. Preliminary results. *Dig Surg* 21:282-6, 2004.
14. Alcantara M, Serra X, Bombardó J, et al. Colorectal stenting as an effective therapy for preoperative and palliative treatment of large bowel obstruction: 9 years' experience. *Tech Coloproctol* 11(4):316-22, 2007.
15. Rodríguez-Gómez SJ, Martín-Gómez C, Aleixos-Zuriaga M, et al. Estudio epidemiológico del cáncer colorrectal en la provincia de Zamora: comparación entre los años 1996 y 2003. *Gastroenterol Hepatol* 29:117 - 121, 2006.

Hacia una clasificación racional del síndrome de ovarios poliquísticos

Towards a rational classification of polycystic ovary syndrome



Suhail A. R. Doi, Columnista Experto de SIIC
Consultant. Mubarak Al-Kabeer Teaching Hospital,
Safat, Kuwait

Kamal A. S. Al-Shoumer, Kuwait University, Safat, Kuwait

Abstract

We believe that there are three clinical phenotypes of PCOS that represent distinct forms of the same metabolic disorder and that are the result of varying degrees of metabolic dysfunction. Patients with neuroendocrine dysfunction and irregular cycles (phenotype A) had the mildest degrees of hyperinsulinemia in contrast to patients with phenotype B (irregular cycles without neuroendocrine dysfunction) who demonstrated the greatest degrees of hyperinsulinemia. Regularly cycling women, who do not manifest neuroendocrine dysfunction (phenotype C), appeared to have intermediate degrees of hyperandrogenemia and metabolic dysfunction. These data suggest that the clinical phenotype can be useful to decide on therapy and may arise, at least in part, from differences in the degree of metabolic dysfunction.

Key words: polycystic ovary syndrome, classification, diagnosis, oligomenorrhea, hirsutism



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

Resumen

Creemos que existen tres fenotipos clínicos del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) que representan distintas formas del mismo trastorno metabólico y que son el resultado de grados variados de disfunción metabólica. Las pacientes con disfunción neuroendocrina y ciclos irregulares (fenotipo A) tienen los grados más leves de hiperinsulinemia, contrariamente a las pacientes con fenotipo B (ciclos irregulares sin disfunción neuroendocrina), que padecen los grados máximos de hiperinsulinemia. Las mujeres con ciclos regulares y que no manifiestan disfunción neuroendocrina (fenotipo C) parecen tener grados intermedios de hiperandrogenemia y disfunción metabólica. Estos datos sugieren que el fenotipo clínico puede ser útil para decidir sobre la terapia y puede surgir, al menos en parte, de diferencias en el grado de disfunción metabólica.

Palabras clave: síndrome de ovarios poliquísticos, clasificación, diagnóstico, oligomenorrea, hirsutismo

Introducción

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es una entidad clínica heterogénea frecuente pero mal definida.¹ Históricamente, las anomalías ováricas características representaban un sello del síndrome. Como varios factores etiológicos pueden conducir a un criterio de valoración similar (es decir, ovarios poliquísticos), la creación de una clasificación clínicamente aplicable del síndrome ha resultado difícil. Algunos estudios clínicos, morfológicos, bioquímicos, endocrinos y, más recientemente, moleculares han identificado un conjunto de anomalías subyacentes y aumentaron la confusión relativa a la fisiopatología de la enfermedad.¹ A pesar de la amplia literatura relativa a la etiología y la clasificación del SOP, no se ha alcanzado ningún consenso referente a la importancia de las características que se manifiestan en el síndrome. Por ejemplo, la importancia de las concentraciones elevadas de hormona luteinizante (LH) en suero, la resistencia a la insulina o los ovarios de aspecto poliquístico evaluados mediante ecografía para SOP sigue siendo incierta. Por el contrario, generalmente se creía que el hiper-

androgenismo y la anovulación crónica eran características diagnósticas obligatorias, hasta el consenso de Rotterdam en 2003.² Las pacientes con SOP podrían visitar a un dermatólogo por hirsutismo, a un médico generalista o a un clínico por síntomas relacionados con obesidad o a un ginecólogo por sangrado irregular o ausente. En el SOP, las concentraciones de FSH y estradiol (E2) en suero suelen encontrarse dentro de los valores normales (amplios), mientras que la LH puede ser normal o estar elevada. Como el SOP con LH normal o alta parece representar diferentes entidades clínicas, parece justificable considerar estos dos subgrupos como distintos. El SOP puede ser clasificado en el centro clínico sobre la base de los ensayos de las hormonas en suero. Las gonadotropinas normales, juntamente con las concentraciones normales de androstenediona y estradiol, indican la forma ovulatoria del trastorno,^{3,4} mientras que las gonadotropinas elevadas indican la forma no ovulatoria del trastorno.⁴ Muchas pacientes anovulatorias, que son obesas, se presentan sin embargo con concentraciones de gonadotropinas dentro del rango normal, pero con niveles de estradiol elevados, lo que sugiere aun otro grupo dentro del SOP.^{3,5} Este estudio transversal se concentrará en las características de este grupo heterogéneo de pacientes en un intento por llegar a una clasificación clínica significativa (por oposición al diagnóstico) de SOP.

Recepción: 5/8/2007 - Aprobación: 14/1/2008
Primera edición, www.siicalud.com: 17/10/2008

Enviar correspondencia a: Suhail A. R. Doi, Mubarak Al-Kabeer Teaching Hospital, 13110, Safat, Kuwait
sardoio@gmx.net

Pacientes y métodos

Población

Se reclutaron mujeres con SOP de las prácticas de los autores (SD, KS). Para calificar como caso índice de SOP, una mujer debía tener un índice de andrógenos libres (IAL) por encima del 5% e hirsutismo u oligomenorrea, después de excluir otras causas para estos trastornos. Esta definición incluye aquellas mujeres con ciclos menstruales regulares, a pesar del hecho de que el hirsutismo con ciclos menstruales regulares a menudo se rotula como hirsutismo idiopático. Sin embargo, en la actualidad es obvio que la mayoría de estas mujeres además tienen ovarios poliquísticos por ecografía y al menos una anomalía endocrina para apoyar el diagnóstico de SOP.^{6,7} Otros estudios también muestran las mismas anomalías de la esteroidogénesis ovárica en estas mujeres que en el SOP clásico, lo que sugiere que el SOP leve es mucho más frecuente que el hirsutismo idiopático.^{8,9} En efecto, alrededor del 50% de las hermanas hiperandrogénicas de las probandas con anovulación hiperandrogénica crónica tienen ciclos menstruales ovulatorios¹⁰ y las denominadas mujeres hirsutas idiopáticas con normoandrogenemia tienen aun aumentos sutiles en la secreción ovárica de 17 hidroxiprogesterona (17HP) y una actividad mínimamente aumentada de (Delta4)17,20-liasa suprarrenal, lo que sugiere que incluso estas pacientes podrían representar las formas más leves de SOP.¹¹ Por lo tanto, reservamos el término idiopático para aquellas mujeres hirsutas que tienen tanto ciclos menstruales regulares como andrógenos séricos normales (IAL) a pesar de la presencia de hirsutismo. Esto podría representar la forma más leve de SOP.

Se excluyeron las causas secundarias de hirsutismo y anovulación, como la deficiencia no clásica de 21-hidroxilasa, hiperprolactinemia o tumores secretantes de andrógenos, mediante pruebas apropiadas.

Las medicaciones que pueden confundir y afectar los criterios metabólicos examinados se excluyeron, entre ellas estaban los agentes anticonceptivos orales, los antihipertensivos y los fármacos que sensibilizan a la insulina. Otras condiciones que pueden generar confusión, premenarca, embarazo, lactancia, histerectomía o menopausia, también fueron excluidas.

Procedimientos y métodos de laboratorio del estudio

Todas las mujeres (n = 234) fueron examinadas entre los días 1 y 7 después de la menstruación espontánea o después de una amenorrea prolongada. Un ciclo menstrual regular se definió como un ciclo con un intervalo intermenstrual de 21 a 35 días y la variación de la duración del ciclo de un período al otro era ≤ 7 días. Un ciclo fue considerado irregular si existía oligomenorrea [intervalo intermenstrual ≥ 36 días (< 9 ciclos por año)] o amenorrea (intervalo intermenstrual > 6 meses). El hirsutismo fue graduado utilizando una modificación del sistema de puntuación de Ferriman y Gallwey¹² sobre la base de un estudio de Derksen y col.¹³ Una mujer fue considerada hirsuta si el puntaje era ≥ 4 contado a partir de sólo cinco (en lugar de nueve) áreas sensibles a las hormonas (es decir, labio, mentón, tórax, abdomen superior y abdomen inferior). Se obtuvo el consentimiento informado escrito de todas las mujeres para el uso de sus datos y el estudio fue aprobado por los comités de ética locales en nuestras instituciones. La estimulación con ACTH se llevó a cabo entre las 8 y las 11 de la mañana después de un bolo IV de 250 μg de sinacten. Se obtuvieron muestras para cortisol y 17 HP a los 0, 30 y 60 minutos.

Cálculos

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) como el cociente de peso (kg)/[altura (m)]². La obesidad se definió por el corte convencional de 30 kg/m², dado que con IMC < 30 kg/m² existe mayor incidencia de secreción inapropiada de gonadotropinas¹⁴ y menor hiperinsulinemia (porque la sensibilidad a la insulina disminuye significativamente en los seres humanos (sin SOP) por encima de 27 kg/m²).¹⁵ Se aplicó la evaluación del modelo de homeostasis (HOMA) para el análisis de sensibilidad a la insulina. Esto ha sido utilizado ampliamente en la investigación clínica para evaluar la sensibilidad a la insulina.^{16,17} Es un modelo computarizado estructural del sistema de retroalimentación glucosa-insulina en el estado homeostático (con ayuno durante toda la noche). El modelo consiste en algunas ecuaciones empíricas no lineales que describen las funciones de los órganos y los tejidos involucrados en la regulación de la glucosa y puede ser calculado a partir de un programa computarizado¹⁸ disponible en forma gratuita en la *Diabetes Trials Unit* de la University of Oxford. Esto se resuelve numéricamente para predecir concentraciones de glucosa, insulina y péptido C en el estado constante en ayunas para cualquier combinación de función de las células beta del páncreas y sensibilidad a la insulina (o resistencia). Estas predicciones permiten la deducción de la función de las células beta (HOMA%B) y la sensibilidad a la insulina (HOMA%S) a partir de pares de mediciones de glucosa e insulina en ayunas (o péptido C). Al contrario de la insulina en ayunas y del cociente insulina-glucosa, el cálculo del HOMA compensa la hiperglucemia en ayunas.¹⁹ El valor del HOMA se correlaciona bien con las técnicas de pinzamiento y ha sido utilizado con frecuencia para evaluar cambios en la sensibilidad a la insulina después del tratamiento.²⁰

Ensayos

Todos los ensayos hormonales habían sido determinados a partir de una única muestra después de un ayuno de 8 horas durante la noche. Esta muestra fue recogida entre las 8 y las 11 horas en la primera semana del ciclo después de más de un mes de amenorrea mientras se mantenían dentro de la fase oligomenorreica específica.²¹ Se determinaron las concentraciones hormonales de esteroides en suero de la siguiente manera (límite superior o inferior para mujeres en la fase folicular sana dado por $< >$ respectivamente entre paréntesis): la LH (< 6.2 UI/l) y la FSH (< 8.8 UI/l) en suero se midieron mediante el ensayo radiométrico en tubo revestido (IRMA) de Diagnostic Products Corporation, California, EE.UU. La globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, > 20 nmol/l) fue medida mediante un IRMA de "fase líquida" no competitivo de Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia. La androstenediona (A4, < 9.2 nmol/l) fue medida mediante radioinmunoensayo (RIA) (Diagnostic Systema Laboratories Inc, Texas, EE.UU.). La testosterona en suero (T, < 3 nmol/l) fue medida por RIA en tubo revestido (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia). Los niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS, < 10.3 $\mu\text{mol/l}$), 17HP (< 7.9 nmol/l), progesterona (P4, < 4.5 nmol/l) e insulina en suero en ayunas (FI, < 22 mIU/l) fueron medidos mediante una RIA en tubo revestido de Diagnostic Products Corporation. Las concentraciones del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) en suero fueron medidas utilizando un IRMA de dos sitios de Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Las variaciones interensayo e intraensayo fueron inferiores al 10% y menores del 5%, respectivamente. Todos los ensayos fueron sumamente

específicos, con menos de 1.4% de reactividad cruzada a las hormonas relacionadas por estructuras. Ninguno de los ensayos hormonales incluyó un paso de extracción para separar la hormona y su proteína fijadora en suero. La concentración de cortisol en suero se determinó mediante el radioinmunoensayo en tubo revestido de cortisol DSL-2100 (DSL, Texas, EE.UU.).

Análisis estadístico

Las variables continuas se resumieron como mediana y rango intercuartílico, y se utilizó la prueba de dos muestras de Wilcoxon y de la U de Mann-Whitney para determinar las diferencias en todos los valores de esteroides, insulina en ayunas y parámetros de gonadotropinas entre los grupos. Se utilizó el estadístico de chi cuadrado para determinar diferencias entre grupos de variables categóricas. Todos los análisis univariados se realizaron utilizando Epi-info versión 6 (CDC, Atlanta, Georgia, EE.UU.).

Resultados

Las mujeres con SOP fueron divididas por fenotipo en cinco grupos según su estado menstrual y neuroendocrino: el 24.4% (57 de 234) de las mujeres con SOP tenían oligomenorrea con un cociente LH/FSH ≥ 1 (disfunción neuroendocrina; fenotipo A), el 33.8% (79 de 234) tenía oligomenorrea sin disfunción neuroendocrina (fenotipo B) y el 41.9% (98 de 234) no presentaba oligomenorrea ni disfunción neuroendocrina (fenotipo C). La edad en los tres grupos fue similar. Hubo 136 mujeres con oligomenorrea (fenotipos A + B) y 98 sin ella (fenotipo C), lo que hace que la prevalencia del fenotipo C sea similar a la prevalencia combinada de los fenotipos A y B. Hubo 177 mujeres sin disfunción neuroendocrina (grupo B) y 57 con ella (grupo A). La frecuencia de acantosis nigricans fue muy baja (13%-14%) en las mujeres con fenotipos A y C, mientras que estaba presente en más de un tercio (38%)

Tabla 1. Parámetros significativamente aumentados o disminuidos en los tres fenotipos estratificados según estado de obesidad, insulina, androstenediona y DHEAS.

Los tres fenotipos típicos		
	Aumentado	Disminuido
Obesidad	Insulina en ayunas FAI	HOMA%S SHBG
Sensibilidad a la insulina	–	Insulina en ayunas
Androstenediona aumentada	17-alfa-hidroxiprogesterona	–
DHEAS aumentada	17-alfa-hidroxiprogesterona	–

Obesidad: IMC ≥ 30 . Sensibilidad a la insulina: HOMA%S $> 50\%$. La androstenediona aumentada es > 10 nmol/l. La DHEAS aumentada es > 9 μ mol/l.

Tabla 2. Parámetros significativamente aumentados o disminuidos en el fenotipo A estratificados según estado de obesidad, insulina, androstenediona y DHEAS.

Los tres fenotipos típicos		
	Aumentado	Disminuido
Obesidad	Estradiol Glucemia en ayunas	
Sensibilidad a la insulina	Cortisol a los 60 min. después de la ACTH	Proctalina
Androstenediona aumentada	E2 IGF-1	–
DHEAS aumentada	Prolactina DHEAS pos Diane Cortisol basal	–

Obesidad: IMC ≥ 30 . Sensibilidad a la insulina: HOMA%S $> 50\%$. La androstenediona aumentada es > 10 nmol/l. La DHEAS aumentada es > 9 μ mol/l.

Tabla 3. Parámetros significativamente aumentados o disminuidos en el fenotipo B estratificado según estado de obesidad, insulina, androstenediona y DHEAS.

Fenotipo B solamente		
	Aumentado	Disminuido
Obesidad		17-alfa-hidroxiprogesterona
Sensibilidad a la insulina	SHBG	IMC Triglicéridos FAI día 6
Androstenediona aumentada	LH Prolactina Testosterona FAI DHEAS	IMC Prolactina
DHEAS aumentada	LH FSH Androstenediona Homa%S DHEAS pos Diane Cortisol basal	Peso IMC Testosterona día 6 Androstenediona día 6

Obesidad: IMC ≥ 30 . Sensibilidad a la insulina: HOMA%S $> 50\%$. La androstenediona aumentada es > 10 nmol/l. La DHEAS aumentada es > 9 μ mol/l. Valores del día 6 después de 5 días de dexametasona.

Tabla 4. Parámetros significativamente aumentados o disminuidos en el fenotipo C estratificado según estado de obesidad, insulina, androstenediona y DHEAS.

Fenotipo C solamente		
	Aumentado	Disminuido
Obesidad	FAI día 6	FSH
	Testosterona pos Diane	Prolactina
		IGF-1 Androstenediona 17-alfa-hidroxiprogesterona pos Diane
Sensibilidad a la insulina	17-alfa-hidroxiprogesterona	IMC
Androstenediona aumentada	Prolactina DHEAS	–
DHEAS aumentada	Puntaje de Ferriman-Galwey	Edad
	Aumento del cortisol	
	17-alfa-hidroxiprogesterona a los 30 min después de la ACTH	
	17-alfa-hidroxiprogesterona a los 60 min después de la ACTH	
	Aumento de 17-alfa-hidroxiprogesterona	

Obesidad: IMC ≥ 30 . Sensibilidad a la insulina: HOMA%S $> 50\%$. La androstenediona aumentada es > 10 nmol/l. La DHEAS aumentada es > 9 μ mol/l.

de las mujeres con el fenotipo B (chi cuadrado $p < 0.05$ vs. fenotipo A o C).

Las concentraciones basales de DHEAS, testosterona total, SHBG y PFG no difirieron entre los fenotipos. En comparación con los otros dos fenotipos, la 17-alfa-hidroxiprogesterona, androstenediona y estradiol fueron significativamente mayores en el fenotipo A ($p < 0.05$ vs. fenotipo B y $p < 0.01$ vs. fenotipo C). El cociente LH/FSH sólo estaba elevado en el fenotipo A. El fenotipo B tuvo valores significativamente mayores de peso corporal (IMC, $p < 0.001$) e insulina en ayunas ($p < 0.05$ vs. fenotipo A y $p < 0.001$ vs. fenotipo C) en comparación con los fenotipos

A y C. Como era de esperar, las mujeres con fenotipo B también tuvieron un HOMA%S significativamente menor ($p < 0.01$ vs. fenotipo A y $p < 0.001$ vs. fenotipo C). El puntaje de hirsutismo fue significativamente mayor en las mujeres con fenotipo C y SOP.

Entre todos los fenotipos (Tabla 1), la insulina en ayunas y el índice de andrógenos libres estaban aumentados, mientras que HOMA%S y SHBG estaban disminuidos en los individuos que tenían un IMC ≥ 30 . Como era de esperar, los niveles de insulina en ayunas fueron menores en aquellos con una sensibilidad mayor a la insulina ($> 50\%$) en todos los fenotipos. La 17-alfa-hidroxiprogesterona estaba aumentada tanto en las mujeres con altos niveles de androstenediona (≥ 10 nmol/l) como en las mujeres con mayor DHEAS ($> \mu\text{mol/l}$) en los tres fenotipos. Las tablas 2 y 4 muestran las relaciones que surgieron sólo dentro de cada fenotipo.

Discusión

Algunos estudios recientes han aumentado nuestro conocimiento de los tres temas principales del SOP. Primero, el mecanismo de la disfunción neuroendocrina en el SOP puede ser un desacople de la inhibición del estradiol hipotalámico por la androstenediona ovárica elevada.⁴ Esta secreción anormal de androstenediona ovárica es una propiedad intrínseca de las células de la teca/granulosa en el SOP.¹⁰ En un umbral particular (determinado por las concentraciones de estradiol), este desacople se asocia con una sensibilización relacionada con el estradiol de la liberación hipofisaria de LH y, por ende, un aumento de la secreción de LH. Sin embargo, algunas mujeres hiperandrogénicas con SOP parecen tener más obesidad que otras y esto conduce a una síntesis menor de androstenediona o a la aparición de resistencia a la insulina, y ambas disminuyen la secreción de LH de forma independiente entre sí. Contrariamente a la idea convencional de que la irregularidad menstrual y posiblemente la anovulación en el SOP están determinadas por niveles de FSH relativamente bajos, nuestros resultados sugieren que es más probable que ello refleje una pérdida de modulación de la progesterona del efecto del estradiol sobre los ovarios, que conduce a la inhibición de la transducción de señales en el receptor de FSH.³ El último estudio ha mostrado que el cociente molar progesterona/estradiol se correlaciona bastante bien con la ovulación en el SOP, no así las concentraciones de gonadotropinas ni de andrógenos.

En consecuencia, dado que ambos fenotipos presentan anovulación, y ésta es secundaria al exceso de estradiol, el origen debe estar en el ovario en el fenotipo A y periférico (tejido graso) en el fenotipo B. Por lo tanto, el efecto de la metformina debe estar relacionado con una modulación favorable de la progesterona o el estradiol. Se ha demostrado que la administración de metformina en el SOP no disminuye las concentraciones de estradiol,²² lo que sugiere por lo tanto un mecanismo que involucra una mayor producción de progesterona en fase folicular. Otros estudios tampoco demostraron un cambio importante en las concentraciones de estradiol después de la administración de metformina^{23,24} y tanto ésta como la dieta hipocalórica²⁵ se han asociado con aumentos de las concentraciones de progesterona (si bien sin significación estadística debido a la amplia variabilidad en el último estudio). Es posible que el tratamiento con metformina conduzca a la ovulación al aumentar los niveles de P4 y lleve así el cociente entre P4/E2 nuevamente a un rango beneficioso. Este estudio también ha mostrado que este efecto puede ser más pronunciado en las mujeres obesas porque la resistencia a la insu-

lina disminuye la esteroidogénesis suprarrenal y, por lo tanto, puede disminuir la síntesis de progesterona que es suprarrenal en la fase folicular,^{26,27} pero no es lo suficientemente importante en las mujeres obesas como para superar la mayor producción de estradiol inducida por la obesidad. Esto puede explicar el efecto observado por Palomba.^{28,29} Puede explicar por qué las mujeres anovulatorias que son delgadas (en las cuales la principal fuente de estradiol es el ovario) se hallan bien con terapias que reducen el estradiol ovárico, como la cauterización ovárica,³⁰⁻³³ mientras que las mujeres anovulatorias obesas (con producción periférica de estradiol) suelen hallarse mejor con los tratamientos que aumentan la FSH a través de las gonadotropinas³⁴ o el clomifeno.^{35,36} La mejor respuesta al clomifeno en las mujeres anovulatorias obesas no es por cierto un efecto de incremento de la progesterona,²⁶ sino que muy probablemente refleje un mejor aumento de la FSH en estas mujeres con mayores niveles de estradiol.

Previamente demostramos que la insulina aumenta la esteroidogénesis estimulada por ACTH⁵ mientras induce un deterioro relativo de la actividad de 17,20-liasa³⁷ que conduce principalmente a un exceso de androstenediona y testosterona sin exceso de DHEAS. Por lo tanto, debería esperarse que el exceso de andrógenos suprarrenales en el SOP tenga lugar si la mujer es sensible a la insulina y si ha tenido menor actividad de 3-beta-HSD, y esto último es favorecido por la presencia de ciclos regulares o la ausencia de disfunción neuroendocrina. Por lo tanto, es el fenotipo más favorecido de SOP (tipo C). Creemos que los tres fenotipos clínicos de SOP representan distintas formas del mismo trastorno metabólico y son el resultado de grados variados de disfunción metabólica. Las pacientes que presentan disfunción neuroendocrina (fenotipo A) tienen los grados más leves de hiperinsulinemia, al contrario que las de características del fenotipo B que demuestran los grados mayores de hiperinsulinemia. Las mujeres con ciclos regulares (fenotipo C) parecen tener grados intermedios de hiperandrogenemia y disfunción metabólica.

Estos datos sugieren que el fenotipo clínico puede originarse al menos en parte en las diferencias en el grado de disfunción metabólica. Esto se aprecia en la Tabla 1 y parece ser que la obesidad y no la resistencia a la insulina podría ser lo que impulsa la hiperandrogenemia medida por IAL. Esto es un reflejo de la disminución de la SHBG asociada con obesidad en los tres fenotipos. La resistencia a la insulina en mujeres con fenotipo B y C se asocia con obesidad, lo que sugiere que en el fenotipo A es independiente de la obesidad (Tablas 3 y 4). Aunque supongamos que tanto las mujeres con fenotipo B como aquellas con fenotipo C tengan resistencia a la insulina asociada con una disminución de SHBG, esto sólo tuvo lugar en el fenotipo B (Tabla 3), probablemente a causa de la baja sensibilidad de nuestra medición de resistencia a la insulina (HOMA).

La obesidad se asocia con una disminución de la 17-alfa-hidroxiprogesterona y la androstenediona en las mujeres con fenotipos B y C. Ya hemos demostrado previamente que la disminución de la concentración de corticosteroides impide la aparición de disfunción neuroendocrina en estos dos fenotipos.⁴ Si bien la obesidad está presente en el fenotipo A, es de menor magnitud y por lo tanto no conduce a disminuciones en las concentraciones de corticosteroides. Sin embargo, produce un aumento del estradiol y la glucosa en ayunas en el fenotipo A. El mecanismo a través del cual la obesidad induce disminu-

nes en las concentraciones de corticosteroides se desconoce, pero es improbable que esté mediado por insulina ya que no existe ninguna relación entre la resistencia a la insulina y estas concentraciones de esteroides (excepto por la 17-alfa-hidroxiprogesterona en el fenotipo C). Sin embargo, la resistencia a la insulina en el síndrome parece ser conferida genéticamente en lugar de ser un proceso reversible y parece existir un papel para la insulina y el sistema IGF en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal alterado.

Hasta la fecha, la falta de una etiología clara del SOP ha conducido a un tratamiento sintomático. Sin embargo, a medida que se aclaran los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, podremos tener disponibles nuevas opciones terapéuticas. Por ejemplo, si la falta de maduración folicular se debe a cocientes bajos de progesterona y estradiol, las terapias que aumentan este cociente podrían ser tan eficaces como las gonadotropinas para inducir ovulación en las mujeres que desean ser fértiles. A este respecto, ya se ha demostrado que el inhibidor de la aromatasas letrozol es eficaz en el SOP.^{38,39} Si las concentraciones de andrógenos impulsan el exceso de producción de LH que modu-

la la foliculogénesis ovárica, los antiandrogénos podrían ser sinérgicos con otras terapias que inducen fertilidad en el SOP. Para este fin, se ha demostrado que la flutamida restablece la sensibilidad del generador de pulsos de GnRH de ser retroalimentado por estradiol y progesterona.⁴⁰ Por supuesto, ya se ha establecido la reducción de las concentraciones de insulina mediante sensibilizadores de insulina en la terapia del SOP y los ensayos de una combinación racional de antiandrogénos, sensibilizadores de insulina y pérdida de peso han probado ser útiles en el tratamiento.⁴¹ Por último, es posible tener una teoría unificada de la fisiopatología del SOP en la cual las principales alteraciones sean periféricas y predominantemente ováricas. Parece claro que las alteraciones centrales asociadas con el SOP no son primarias sino secundarias a los acontecimientos periféricos del ovario. Es sumamente plausible que el aumento de los andrógenos desempeñe un papel central en el trastorno neuroendocrino del SOP. Por su parte, ello parece estar modulado por otros factores y es probable que podamos aplicar este conocimiento en el tratamiento del SOP.

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

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

Bibliografía

- Doi SA, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 118:4-16, 2005.
- ESHRE/ASRM. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 81:19-25, 2004.
- Doi SA, Al-Zaid M, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. Irregular cycles and steroid hormones in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 20:2402-2408, 2005.
- Doi SA, Al-Zaid M, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. Ovarian steroids modulate neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest 28:882-92, 2005.
- Doi SA, Al-Zaid M, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. Steroidogenic alterations and adrenal androgen excess in PCOS. Steroids 71:751-9, 2006.
- Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. Br Med J (Clin Res Ed) 293:355-9, 1986.
- Jahanfar S, Eden JA. Idiopathic hirsutism or polycystic ovary syndrome? Aust N Z J Obstet Gynaecol 33:414-6, 1993.
- Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? Fertil Steril 71:319-22, 1999.
- Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in Hirsute women with normal menses. Am J Med 111:602-6, 2001.
- Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 95:14956-60, 1998.
- Escobar Morreale HF, Serrano Gotarredona J, García Robles R, Sancho J, Varela C. Mild adrenal and ovarian steroidogenic abnormalities in hirsute women without hyperandrogenemia: does idiopathic hirsutism exist? Metabolism 46:902-7, 1997.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 21:1440-7, 1961.
- Derksen J, Moolenaar AJ, Van Seters AP, Kock DF. Semiquantitative assessment of hirsutism in Dutch women. Br J Dermatol 128:259-63, 1993.
- Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. J Clin Endocrinol Metab 82:3728-33, 1997.
- Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. J Clin Endocrinol Metab 70:1114-8, 1990.
- Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. J Clin Endocrinol Metab 85:4426-33, 2000.
- Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. J Clin Endocrinol Metab 86:5457-64, 2001.
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care 21:2191-2, 1998.
- Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. J Clin Endocrinol Metab 86:4615-17, 2001.
- Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. Fertil Steril 73:150-6, 2000.
- Van Hooff MH, Van der Meer M, Lambalk CB, Schoemaker J. Variation of luteinizing hormone and androgens in oligomenorrhea and its implications for the study of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 14:1684-9, 1999.
- Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 87:569-74, 2002.
- Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation. J Clin Endocrinol Metab 87:2870-4, 2002.
- Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodriguez-Hierro F, De Zegher F. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 86:3595-8, 2001.
- Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 85:2767-74, 2000.
- Judd S, Terry A, Petrucco M, White G. The source of pulsatile secretion of progesterone during the human follicular phase. J Clin Endocrinol Metab 74:299-305, 1992.
- De Geyter C, De Geyter M, Huber PR, Nieschlag E, Holzgreve W. Progesterone serum levels during the follicular phase of the menstrual cycle originate from the crosstalk between the ovaries and the adrenal cortex. Hum Reprod 17:933-9, 2002.
- Maciel GA, Soares Junior JM, Alves da Motta EL, Abi Haidar M, De Lima GR, Baracat EC. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. Fertil Steril 81:355-60, 2004.
- Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 90:4068-74, 2005.
- Amer SA, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. Hum Reprod 19:1719-24, 2004.
- Duleba AJ, Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Success of laparoscopic ovarian wedge resection is related to obesity, lipid profile, and insulin levels. Fertil Steril 79:1008-14, 2003.
- Gjonjaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results. Acta Obstet Gynecol Scand 73:407-12, 1994.

Es aconsejable el uso de aspirina después de los 50 años como profilaxis cardiovascular

It is advisable the use of aspirin for everyone over 50

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«La aspirina tiene un mecanismo de acción totalmente diferente al de la mayoría de las otras drogas. Si se la administra asociada a un antihipertensivo o a una estatina, se debería esperar que los beneficios se adicioneen.»



Entrevista exclusiva a
Dr. Peter Elwood
Department of Primary Care and Public Health, Cardiff University, Cardiff,
Reino Unido

SIIC: ¿La edad por sí misma es la principal indicación de la profilaxis cardiovascular con aspirina?

PE: Existen diferentes factores predictivos de un evento producto de una enfermedad vascular, por ejemplo, los niveles de colesterol, de triglicéridos y de fibrinógeno, y muchos otros factores son predictivos de un ataque cardíaco. De todos los factores, la edad y el sexo son los más importantes. Alrededor de los 50 años en los hombres y de los 60 en las mujeres el riesgo de eventos vasculares llega a un nivel donde debería considerarse el uso de aspirina en bajas dosis.

SIIC: ¿Quiénes obtendrían los mayores beneficios?

PE: Los pacientes que tuvieron un evento vascular tienen alto riesgo de padecer un nuevo evento y, sin lugar a dudas, serían los que más se beneficiarían con bajas dosis diarias de aspirina.

SIIC: ¿Cuáles son los resultados de la profilaxis con aspirina?

PE: La aspirina reduce alrededor de un 25% a 30% el riesgo de eventos cardiovasculares. Es decir que cualquiera sea el riesgo de una persona, la aspirina lo reduciría en aproximadamente ese porcentaje. Por otra parte, la reducción absoluta en personas con bajo riesgo cardiovascular, como las mujeres jóvenes, será demasiado pequeña, mientras que en personas mayores y en pacientes que tienen alto riesgo, la reducción absoluta será importante.

SIIC: ¿Cómo describiría el papel de la aspirina en la protección cardiovascular?

PE: La aspirina no es una droga alternativa sustitutiva. Si una persona tiene hipertensión, se le debería prescribir un antihipertensivo; si tiene elevados niveles de colesterol, se le debería aconsejar una estatina. La aspirina es una posible droga adicional con un mecanismo de acción totalmente diferente de la mayoría de las otras drogas. Si se la administra asociada a un antihipertensivo o a una estatina, se debería esperar que los beneficios se adicioneen.

SIIC: ¿Cuál es la relación entre el riesgo y el beneficio?

PE: El balance entre riesgo y beneficio es generalmente muy favorable para la aspirina, pero depende del riesgo

basal de cada persona. Así, en sujetos que han tenido un evento vascular la relación es altamente favorable. En las personas mayores, en fumadores, en sujetos con un riesgo aumentado por cualquier otra razón, la relación es favorable. En personas jóvenes, y en particular en mujeres jóvenes, el riesgo básico de un evento cardiovascular es tan bajo que el beneficio que se obtiene del uso de aspirina es posiblemente trivial, mientras que el riesgo de hemorragias es alto en relación con el beneficio.

SIIC: ¿Cuáles son los mayores riesgos de la profilaxis con aspirina?

PE: El mayor riesgo es la hemorragia gástrica. Este cuadro tiene lugar espontáneamente y la aspirina duplica el riesgo. En un análisis grueso, de cada mil individuos que toman aspirina en bajas dosis diariamente, una o dos personas por año pueden presentar hemorragia. Las hemorragias son, por supuesto, un riesgo mayor en personas con úlcera gástrica o con una infección por *Helicobacter pylori*, y no deberían tomar aspirina. La mayoría de los accidentes cerebrovasculares son de origen trombótico y la aspirina los puede evitar. Existe, sin embargo, un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico.

SIIC: ¿Qué papel tiene la aspirina en bajas dosis diarias en la preservación de la salud?

PE: Hay una gran diferencia entre el tratamiento de una enfermedad y la preservación de la salud. Los tratamientos involucran a médicos y a otros agentes de la salud y delegamos en ellos la responsabilidad de los tratamientos. La prescripción de aspirina a pacientes que han tenido un evento vascular o a quienes se le ha diagnosticado hipertensión es un "tratamiento" y debería ser iniciado y monitoreado por un médico.

Por otra parte, la preservación de la salud es responsabilidad propia de cada persona, y es su decisión si hace ejercicios de manera regular o no, come una dieta sana, no fuma, etc. La profilaxis con aspirina en bajas dosis debe ser tomada dentro de este contexto. Por lo tanto, en el caso de una persona mayor que tiene un buen estado de salud, entonces es su decisión si toma aspirina en bajas dosis diariamente, junto con los ejercicios diarios, una dieta saludable, etc., con el fin de preservar su salud.

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 Papelnets SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de agosto de 2009, en las páginas de www.siiic.info que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.



Mejoría clínica y serológica de pacientes con enfermedad de Chagas crónica tratados con benznidazol

Rodolfo Viotti, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Eva Perón, San Martín, Argentina

Objetivos: Comparar la evolución a largo plazo de pacientes crónicos tratados con benznidazol y sin tratamiento. **Métodos:** Se incluyeron 1 835 pacientes con enfermedad de Chagas crónica y más de 1 año de seguimiento. El punto final principal de evaluación fue la progresión de la miocardiopatía y los puntos finales secundarios incluyeron los cambios electrocardiográficos y la negativización serológica. Los resultados del tratamiento se evaluaron en un modelo multivariado (Cox) ajustados para la edad, sexo, síntomas y ECG. Los pacientes tratados recibieron 5 mg/kg/día de benznidazol oral, durante 30 días (760 pacientes) o continuaron sin tratamiento (1 075 pacientes). **Resultados:** La edad, los síntomas y el ECG anormal fueron predictores independientes de progresión de la miocardiopatía. El tratamiento con benznidazol redujo la progresión de la cardiopatía (HR 0.63; IC 95% 0.47-0.95; $p = 0.02$), la mortalidad (HR 0.54; IC 95% 0.30-0.97; $p = 0.04$) y los cambios del ECG (HR 0.59; IC 95% 0.44-0.79; $p < 0.001$), mientras que aumentó la frecuencia de negativización completa de la serología (HR 1.78; IC 95% 1.16-2.73; $p = 0.008$). **Conclusiones:** El tratamiento con benznidazol mostró un beneficio clínico y serológico sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/165/341.htm
Extensión aproximada: 11 páginas


Los dadores de óxido nítrico como alternativa para la preparación del cuello uterino antes del curetaje en el primer trimestre



Matthias David, Columnista Experto de SIIC
Institución: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Berlín, Alemania

Este artículo brinda los aspectos generales de cuatro estudios y datos no publicados que compararon la eficacia, la seguridad y los efectos colaterales de diferentes preparados de dadores de óxido nítrico (NO) y prostaglandinas para la preparación cervical antes del curetaje en el primer trimestre. En todos estos estudios las embarazadas con aborto retenido entre las 6 y las 13 semanas de gestación, que fueron asignadas aleatoriamente al grupo de estudio respectivo, recibieron una preparación con prostaglandina o una preparación con un dador de NO para lograr la maduración cervical antes del curetaje. Los criterios de evaluación fueron la dilatación cervical en el momento de la operación y una dilatación máxima alcanzada con el dilatador de Hegar y el grado de dificultad en la dilatación mecánica así como la seguridad y los efectos colaterales de los preparados. Se incluyeron en total 140 embarazadas en nuestros estudios y se compararon los resultados. De un estudio a otro intentamos optimizar el preparado respectivo, comenzando con 200 µg de misoprostol como tabletas orales y 1 mg de gemeprost como supositorio vaginal en paquetes de productos de la

industria y terminando con 200 µg de misoprostol y 80 mg de mononitrato de isosorbide como gel vaginal de nuestra propia producción. En resumen, cuando son utilizados en concentraciones eficaces con preparados farmacéuticos óptimos y vías de administración adecuadas, los dadores de NO son tan eficaces o un poco menos eficaces que los agonistas de las prostaglandinas o los dilatadores higroscópicos, pero representan una buena alternativa en relación con la aceptabilidad ya que producen menos malestar durante la inserción y no generan contracciones uterinas dolorosas.


 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/166/342.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Analizan la utilidad del rituximab para tratar la anemia hemolítica autoinmune



José Manuel Calvo Villas, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Doctor José Molina Orosa, Arrecife de Lanzarote, España

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es una alteración hematológica autoinmune producida por la síntesis de autoanticuerpos contra los antígenos propios de la membrana eritrocitaria. El tratamiento de los pacientes con AHA, especialmente en la enfermedad por crioaglutininas, supone un reto terapéutico. Los glucocorticoides constituyen el tratamiento inicial para la anemia hemolítica por anticuerpos calientes mientras que en los casos refractarios se utilizan la esplenectomía y fármacos inmunosupresores. El tratamiento de la enfermedad por crioaglutininas además de evitar los ambientes fríos, incluye los fármacos inmunosupresores y, más recientemente, el rituximab. Este anticuerpo monoclonal ha ganado una amplia aceptación en el manejo de las enfermedades hematológicas por síntesis de autoanticuerpos. El mecanismo de acción del anticuerpo monoclonal parece asociarse con la depleción selectiva de linfocitos B y el descenso del título de autoanticuerpos. El rituximab ha demostrado recientemente ser una opción terapéutica alternativa en adultos y niños para las anemias hemolíticas autoinmunes refractarias o en recaída y en los pacientes en los que está contraindicada la esplenectomía. En España, el tratamiento de estas anemias hemolíticas autoinmunes con rituximab requiere la autorización como uso compasivo por el Ministerio de Sanidad. Por lo tanto, son necesarios ensayos clínicos correctamente diseñados que evalúen el rituximab como tratamiento de primera línea y a la recaída para la anemia hemolítica autoinmune y la enfermedad hemolítica por anticuerpos fríos.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/166/343.htm
Extensión aproximada: 8 páginas


Aprendizaje computarizado y enseñanza de habilidades de pensamiento crítico



Rubén Alvero, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Colorado Health Sciences Center, Aurora, EE.UU.

Las computadoras han logrado accesos importantes a todos los aspectos de la medicina y se están utilizando cada vez más

en la educación. Los beneficios incluyen disponibilidad constante, aprendizaje autograduado y uniformidad del currículum. También pueden ser utilizadas en localizaciones remotas por cualquiera que tenga acceso a Internet. Entre las ventajas más grandes de esta tecnología está el potencial de enseñar habilidades de pensamiento crítico a los entrenados mediante el uso del aprendizaje basado en problemas (ABP). Una vez que se domina el pensamiento crítico, los proveedores pueden aplicarlo continuamente en el aprendizaje durante toda la carrera. Las computadoras pueden presentar una viñeta y múltiples usuarios pueden discutir asincrónicamente las soluciones clínicas. Si bien existen muchos abordajes publicados en relación al autoaprendizaje *on line*, muy pocos han sido evaluados críticamente en relación con su eficacia. Este manuscrito explora este potencial, describe en dónde nos encontramos actualmente y cómo podemos alcanzar el formato ideal de aprendizaje.


 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/167/344.htm
Extensión aproximada: 9 páginas



Comparan distintas medidas de morbilidad en una misma población

Cristina Rius i Gibert, Columnista Experta de SIIC
Institución: Agencia de Salud Pública de Barcelona, Barcelona, España

Objetivo: Estimar el riesgo de mortalidad utilizando dos de las medidas de morbilidad en una cohorte de la población de Cataluña (España). **Métodos:** Analizamos 6 641 individuos de 40 a 84 años de edad (3 536 mujeres y 3 105 hombres) seguidos durante 5 años. Ajustamos los modelos de regresión logística para calcular los riesgos relativos (RR) de mortalidad y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) según multimorbilidad y comorbilidad. **Resultados:** Según la multimorbilidad, no se detectó aumento alguno del riesgo de mortalidad según el número de trastornos crónicos ni en hombres ni en mujeres. Según la comorbilidad, se obtuvo un incremento del riesgo de morir en aquellos individuos con diagnóstico de embolia en hombres (RR: 2.8; IC95%: 1.5-5.2) y en mujeres (RR: 2.6; IC95%: 1.3-5.2). Por cada enfermedad adicional, el RR fue 1.1 en los hombres y 1.2 en las mujeres y por cada año fue 1.1 en ambos sexos. **Conclusiones:** La presencia de trastornos crónicos puede ser expresada de formas distintas de acuerdo con los objetivos y el diseño del estudio. La información de morbilidad debe obtenerse de las encuestas poblacionales de salud para conseguir una mejor estimación del riesgo.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/167/345.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Describen la utilidad de la endoscopia virtual para diagnosticar enfermedades del tracto urinario superior



Joaquín Ulises Juan Escudero, Columnista Experto de SIIC
Institución: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

Introducción: La patología del tracto urinario superior supone un reto diagnóstico para el urólogo. La aparición de nuevo hardware y software de adquisición y procesamiento de imágenes de tomografía computarizada (TC) ha hecho posible el desarrollo de técnicas como la que presentamos en este estudio. **Material y métodos:** Entre enero de 2005 y agosto de 2007 hemos incluido 57 urografías por tomografía

computarizada (Uro-TC) realizadas en nuestro centro a pacientes con enfermedades del tracto urinario superior. Recogemos las indicaciones, los diagnósticos y comparamos los valores de validez interna y externa de la prueba con los de otras exploraciones radiológicas. **Resultados:** Realizamos un total de 57 exploraciones a 56 pacientes con edades entre los 38 y los 84 años en las que diagnosticamos 21 litiasis, 8 neoformaciones uroteliales, 2 pélvicas, 3 ureterales y 3 vesicales. En 6 pacientes con ureterohidronefrosis de etiología incierta en otras exploraciones conseguimos dilucidar la causa de la obstrucción. Diagnosticamos 2 litiasis durante el seguimiento de pacientes portadores de derivaciones urinarias, así como 5 casos de estenosis benigna. En 11 pacientes se diagnosticaron diferentes malformaciones congénitas. Los valores de validez interna de la prueba fueron superiores a los de las pruebas de imagen usadas convencionalmente para el diagnóstico de trastornos del tracto urinario superior. **Conclusiones:** La Uro-TC es una prueba eficiente, que está al alcance de la mayoría de centros en los que se disponga de la tecnología necesaria. Permite en casos seleccionados optimizar recursos sanitarios y agilizar el diagnóstico de la enfermedad urológica.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/167/346.htm
Extensión aproximada: 5 páginas

Cómo evaluar los trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson



Pablo Martínez Martín, Columnista Experto de SIIC
Institución: Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

En la actualidad existen dos cuestionarios específicos para evaluar los trastornos del sueño de los pacientes con enfermedad de Parkinson: la Escala de Sueño para Enfermedad de Parkinson (*Parkinson's Disease Sleep Scale* [PDSS]) y la SCOPA-Sueño (*Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep*). Estas dos escalas tienen, en conjunto, propiedades psicométricas satisfactorias y son de fácil aplicación e interpretación. Debido a su estructura y contenido pueden considerarse complementarias, dado que la PDSS informa más sobre la calidad del sueño nocturno y las causas de su alteración y la SCOPA-Sueño evalúa sueño nocturno y somnolencia diurna, pero no explora los síntomas que influyen en la calidad del sueño nocturno. Otros dos instrumentos específicos para la enfermedad de Parkinson, el Cuestionario y la Escala de Síntomas no motores, se desarrollaron para identificar y cuantificar (respectivamente) dichas manifestaciones. Ambos contienen dominios específicos para trastornos del sueño que, aunque menos extensos y detallados que la PDSS y la SCOPA-Sueño, permiten cuantificarlos simultáneamente (y por tanto, establecer relaciones) con una variedad de alteraciones de enorme interés. Debido a la complejidad de las manifestaciones de la enfermedad de Parkinson, la evaluación del paciente es necesariamente compleja y ha de facilitarse mediante la disponibilidad de instrumentos útiles y válidos.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/167/347.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

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

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

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

Carga académica y prevalencia de anemia en estudiantes de enfermería

Raymundo Velasco Rodríguez

Facultad de Enfermería de la Universidad de Colima, Colima, México



Velasco Rodríguez describe su artículo editado en *Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social* 16(1):7-12, Ene 2008

La colección en papel de *Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2002.

Indizada en **SIIC Data Bases**.



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

Colima, México (especial para SIIC)

La anemia es una entidad clínica ampliamente difundida a nivel internacional y México no es la excepción si se tiene en cuenta que esta enfermedad predomina en países pobres y en vías de desarrollo como el nuestro. La OMS considera urgente combatir la anemia y reconoce que tiene un origen multifactorial y que puede presentarse en todas las edades como consecuencia de la privación de varios nutrientes.¹ La deficiencia de hierro se ha detectado como la causa más frecuente de anemia, tanto en la práctica médica general como a nivel de especialidad.²

Consideramos que la anemia es una entidad clínica muy común y la posibilidad de que la población estudiantil del nivel superior de nuestra facultad, específicamente la de aquellos semestres con mayor carga académica la presenten es alta. La anterior suposición se fundamenta sobre la base del plan de estudios actualmente establecido por la facultad (N901), en el que puede observarse que mientras en el primer semestre se tiene una carga académica de 24 horas por semana, el quinto semestre—que es nuestro sujeto de estudio— presenta una carga académica de 33 horas. Suponemos que este exceso de carga académica podría verse reflejado directa o indirectamente en la alteración de: a) hábitos alimentarios, b) horarios discontinuos, c) carga emocional relativamente alta y e) descanso incompleto.

Es importante evaluar si existe anemia entre los alumnos de mayor grado académico ya que de ser así, ésta podría estar relacionada en menor o mayor grado con el rendimiento académico de los estudiantes; además, si se detectan casos positivos, es conveniente sugerir tratamiento específico a tiempo.

Este fue un estudio transversal descriptivo con 2 grupos de 37 alumnos cada uno, de la Facultad de Enfermería de la Universidad de Colima, que tienen diferente carga académica por semestre (24 vs. 33 hs/sem/mes) y que se forman bajo la metodología de aprendizaje basado en problemas (ABP). El análisis se hizo por separado entre mujeres (n = 30) y hombres (n = 7), por semestre, atendiendo a las diferencias fisiológicas propias de cada sexo.

El diagnóstico de anemia se realizó mediante la cuantificación de la proteína hemoglobina, la cual se obtuvo a partir de una muestra de 5 ml de sangre extraída por punción venosa, que se sometió a análisis espectrofotométrico a una longitud de onda de 540 nm; los valores de referencia normales fueron 13.5 a 17.0 g/dl, para los hombres, y 11.5 a 16.0 g/dl para las mujeres. Se excluyeron del estudio las embarazadas, personas con discrasias sanguíneas, muestras hemolisadas y alumnos, varones y mujeres, que no fuesen de los semestres primero y quinto.

El presente estudio representó riesgo mínimo para los alumnos y se respetó

el anonimato de los resultados. Se utilizó estadística descriptiva, t de Student y chi cuadrado para el análisis de los datos; las diferencias entre ambos grupos fueron consideradas estadísticamente significativas cuando el valor de $p \leq 0.05$. Comparación de hemoglobina promedio por semestres: Ambos grupos fueron comparables en edad (17 a 19 años, $p = 0.12$) y talla (1.55 a 1.72, $p = 0.15$). Los valores de hemoglobina promedio por semestre fueron: primer semestre de 13.2 ± 1.13 g/dl vs. quinto semestre 12.7 ± 1.39 g/dl, entre los cuales no existieron diferencias significativas ($p = 0.09$).

Comparación de hemoglobina promedio por sexos. Mujeres: primer semestre 12.9 ± 0.9 g/dl vs. quinto semestre 12.1 ± 0.9 g/dl, con diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0.001$). Hombres: primer semestre 14.8 ± 0.7 g/dl vs. quinto semestre 14.8 ± 0.9 g/dl. No existieron diferencias significativas ($p = 0.86$).

Prevalencia de anemia. Al considerar el número de individuos por sexo y por semestre, se determinaron las prevalencias de anemia para cada uno de ellos, fue mayor entre las mujeres y principalmente entre las que cursan el quinto semestre (23.3%), identificándose diferencias significativas respecto de las del primero ($p = 0.03$).

En México, la anemia suele ser más común en niños, mujeres y ancianos.^{3,4} Tratándose de las mujeres, la anemia es más común en las embarazadas,⁵ sin embargo esto no significa que no se presente en mujeres no gestantes, como lo son la mayoría de nuestras encuestas.^{6,7}

Los resultados obtenidos en el presente trabajo ponen de manifiesto que la anemia está presente en menor o mayor grado entre los estudiantes de enfermería de la Universidad de Colima y principalmente en las mujeres de los semestres avanzados, con un prevalencia del 23.3% ($p = 0.03$), donde muy probablemente la principal causa sea, desde el punto de vista patológico y no fisiológico, la privación de nutrientes y específicamente hierro, lo cual se corroboró mediante la observación microscópica de eritrocitos hipocrómicos y microcíticos.⁸

Algunos factores que pensamos podrían estar influyendo (aunque falta demostrarlo) pueden ser los siguientes: 1) los horarios mixtos que tradicionalmente debe cubrir en su formación el profesional de enfermería se continúan durante toda la carrera; 2) la procedencia de los alumnos (aproximadamente 75%) de niveles socioeconómicos bajos o muy bajos (actualmente tenemos una cobertura del 60% de nuestra matrícula con beca PRONABES); 3) el incremento de la carga horaria conforme se avanza en los semestres lo que muy probablemente incremente la carga de trabajo; 4) la procedencia de sitios de origen que están distantes de su centro de estudio (en otros municipios u otros estados), lo que hace que destinen parte de sus recursos de por sí ya limitados al pago del transporte, y 5) la necesidad de comprar material escolar diverso.

Todos estos factores podrían influir en que el alumno, al alterar sus estilos de vida, altere su autocuidado y consecuentemente su alimentación, cuya escasa atención, termina en la manifestación clínica de la anemia, con las consecuencias físicas, psicológicas y sociales ya descritas.⁹

No descartamos que la metodología de enseñanza aprendizaje actualmente utilizada (ABP) pudiese estar influyendo para que la anemia esté presente, ya que exige mayor compromiso y responsabilidad de parte del alumno, quien debe diversificarse más para lograr las competencias teórico-procedimentales que le exige su perfil profesional, aunque claro está, esto aun debe demostrarse.

Estabilidad temporal del diagnóstico de trastorno bipolar

Jorge López Castromán

Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España



López Castromán describe su artículo editado en *Actas Españolas de Psiquiatría* 36(4):205-209, Jul 2008.

La colección en papel de *Actas Españolas de Psiquiatría* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2001.

Indizada en SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Madrid, España (especial para SIIC)

La estabilidad diagnóstica ha sido definida como la medida en la que un diagnóstico es confirmado en evaluaciones consecutivas^{1,2} y a falta de un correlato biológico puede representar la mejor prueba para validar y predecir el curso de los diagnósticos psiquiátricos.³

El trastorno bipolar es considerado una enfermedad crónica y como tal, una vez establecido, el diagnóstico debería ser estable. La comorbilidad médica y psiquiátrica es muy frecuente en pacientes diagnosticados de trastorno bipolar⁴ y puede contribuir a la inestabilidad del diagnóstico, sobre todo en las primeras consultas.

Estudios previos sobre la estabilidad diagnóstica del trastorno bipolar han encontrado que ésta era moderada o alta,^{1,5} pero otros trabajos indican una alta frecuencia de errores diagnósticos.⁶ En todo caso, pocos autores han investigado hasta el momento el cambio diagnóstico en el trastorno bipolar o las relaciones entre los distintos diagnósticos en su evolución.

El objetivo del presente estudio fue llevar a cabo una evaluación ecológica en múltiples escenarios clínicos de la estabilidad temporal del trastorno bipolar y de los cambios diagnósticos habituales a lo largo de su curso. Para ello se describen los cambios de diagnóstico y los errores asociados en una muestra de 1 153 pacientes mayores de 18 años, todos ellos diagnosticados al menos en una ocasión de trastorno bipolar y con un seguimiento mínimo de 10 visitas.

Utilizamos un registro clínico que recoge la atención psiquiátrica ambulatoria en dos Centros de Salud Mental y las asistencias en el servicio de urgencias y la unidad de hospitalización psiquiátrica de un área sanitaria urbana de 240 000 habitantes, aproximadamente. En total, 25 152 pacientes fueron atendidos desde el 1 de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2004. Antes de iniciar el análisis se ha realizado la conversión automática de todos los diagnósticos a CIE-10. Entre los pacientes que cumplían los requisitos de inclusión se usó como criterio de estabilidad diagnóstica que mantuvieran el diagnóstico de trastorno bipolar en al menos el 75% de las visitas.

De los 342 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar en la primera consulta el 46.1% mantuvo el diagnóstico estable; sin embargo, se cometió un error inicial de subdiagnóstico, ya que 108 pacientes que posteriormente se mostraron estables no fueron diagnosticados en la primera visita. Inversamente, observamos que 184 de los 342 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar en la primera visita obtuvieron en su evolución al menos un 25% de diagnósticos diferentes y podrían ser considerados como sobrediagnóstico inicial. En la última visita, 443 pacientes fueron

diagnosticados como bipolares, pero 209 no mantuvieron criterios de estabilidad en su evolución y podrían por tanto considerarse como sobrediagnóstico final.

También encontramos un error final de subdiagnóstico, ya que 32 pacientes estables no fueron diagnosticados en la última visita evaluada. La consistencia prospectiva o grado de coincidencia del diagnóstico otorgado en la primera consulta registrada con la última consulta registrada fue del 49.4%. En sentido contrario, la consistencia retrospectiva, medida en que coincide el último diagnóstico con el otorgado en la primera consulta, fue del 38.1%. No se hallaron diferencias en la consistencia del diagnóstico ni en la duración del seguimiento entre los datos procedentes de las asistencias en consulta y aquellos procedentes de la unidad de hospitalización o de las atenciones en urgencias.

Encontramos que el principal factor de confusión, en coincidencia con estudios previos,⁷ son los diagnósticos del espectro de esquizofrenia (F2), que aparecen casi en una de cada cuatro visitas al psiquiatra de los pacientes del estudio. Pero también otras categorías presentan solapamiento: los trastornos de ansiedad (F4), los trastornos de personalidad (F6) y los trastornos por consumo de sustancias. La consistencia temporal del trastorno afectivo bipolar fue menor que la encontrada en estudios previos y entendemos que muchos de estos resultados se encuentran limitados por el empleo de un número escaso de evaluaciones así como por la corta duración de seguimiento. En nuestra muestra sólo uno de cada cuatro pacientes (23.1%) recibió consistentemente, en más del 75% de las visitas, el diagnóstico de trastorno bipolar. La cifra resulta especialmente llamativa dado que los profesionales que establecían el diagnóstico tenían acceso a las historias clínicas de los pacientes.

En este sentido, nuestros resultados enfatizan la necesidad en el ámbito de la clínica de adoptar una perspectiva longitudinal, opuesta a las evaluaciones realizadas de forma transversal, y la importancia de utilizar múltiples fuentes de información para prevenir los errores en el diagnóstico del trastorno bipolar. Del mismo modo, los resultados de nuestro estudio cuestionan la validez de los trabajos de investigación previos basados en estudios de seguimiento a corto plazo al no existir tiempo suficiente para lograr la estabilización de los diagnósticos.

Sin embargo hay limitaciones al alcance de estos hallazgos al carecer de datos sobre el seguimiento de los pacientes hasta la primera visita registrada y sobre los circuitos alternativos de atención (ámbito privado o cambio de domicilio). Son necesarios nuevos trabajos que cubran un mayor espacio temporal en la evolución de los pacientes y que analicen los itinerarios seguidos por los diagnósticos hasta la estabilidad del trastorno bipolar, considerando los factores relacionados con la inestabilidad diagnóstica para estudiar simultáneamente la evolución del diagnóstico y la evolución de los factores relacionados.

El presente trabajo cobra especial importancia en vista de las graves repercusiones a las que dan lugar las dificultades en el diagnóstico correcto del trastorno bipolar, que aumentan significativamente los costos personales y económicos de la enfermedad.⁸

Associação de trombofilias com perdas (perdas) fetais e abortos recorrentes

Ernesto Antonio Figueiró-Filho

Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brasil



Figueiró-Filho describe su artículo editado en *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria* 29(11):561-567, Nov 2007.

La colección en papel de *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006.

Indizada en SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Campo Grande, Brasil (especial para SIIC)

Trombofilias são desordens hemostáticas com tendência ao aumento da frequência de processos tromboembólicos, classificadas em hereditárias e adquiridas, acometendo (involucrando) 15% da população caucasiana predisposta a processos trombofílicos. A maioria dos casos de trombofilias cursa de modo assintomático. Pacientes portadores que apresentem situações de hipercoagulabilidade secundária, a exemplo da gravidez,

poderão receber estímulos que resultarão na formação de trombos. Assim, tem-se (se tiene) que a presença de trombofilias aumenta o estado de hipercoagulabilidade da gestação causando trombose no leito (lecho) de vascularização placentária levando a complicações obstétricas. São incluídas nas trombofilias hereditárias as deficiências de antitrombina, proteína C e proteína S, mutações genéticas do fator V Leiden, gene G20210A da protombina e o gene C677T variante termolábel da enzima metileno-tetrahidrofolato redutase. As trombofilias adquiridas mais comuns são devido aos anticorpos antifosfolípidos, que incluem (incluyen) o anticoagulante lúpico e os anticorpos anticardiolipina. A resistência à proteína C ativada e a hiper-homocisteinemia são trombofilias derivadas da combinação de fatores hereditários e adquiridos.

Objetivou-se (Se objetivo) com o presente estudo (estudio), verificar a associação entre abortamentos (abortos) recorrentes e perdas fetais em gestações anteriores com a presença de trombofilias hereditárias (deficiência de antitrombina, proteína C e proteína S, mutação no fator V e hiper-

homocisteinemia) e trombofilias adquiridas (SAAF) em pacientes grávidas. Estudo observacional transversal de 48 (quarenta e oito) gestantes (*embarazadas*) atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FAMED-UFMS) no período de novembro de 2006 a julho de 2007, sendo estas separadas em dois grupos de estudo, de acordo com os critérios de inclusão para cada grupo. Os grupos foram nomeados resumidamente de Grupo AB (perdas fetais e abortamento de repetição) e Grupo PE (pré-eclâmpsia grave).

Nas pacientes dos Grupos AB e PE, rastreou-se (*se hizo un rastreo*) a presença de anticorpos antifosfolípidos com a dosagem de anticardiolipina IgM e IgG, anticoagulante lúpico e anti-β2 glicoproteína I. A presença de trombofilias hereditárias foi identificada através das dosagens de proteína C e S da coagulação, antitrombina, homocisteína e pesquisa (*valoración*) de mutação Q506 do fator V (fator V Leiden).

As pacientes aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo e seu TCLE foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres-Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

Considerou-se portadoras de trombofilias todas as gestantes que apresentaram resultados compatíveis (*compatibles*) com deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, deficiência de antitrombina, hiper-homocisteinemia e a presença de mutação no Fator V Leiden (heterozigoto ou homozigoto afetado). Considerou-se portadoras de anticorpos antifosfolípidos todas as pacientes que obtiveram resultados reagentes para anticardiolipina IgM/IgG, anticoagulante lúpico e/ou anti-β2 glicoproteína I.

Das 48 gestantes estudadas, 31 (65%) foram incluídas no Grupo AB (história de abortamentos recorrentes e perdas fetais) e 17 (35%) foram incluídas no Grupo PE (história de pré-eclâmpsia grave). No Grupo AB, a média de idades das gestantes foi de 29.3 ± 1.1 anos com número médio de gestações de 3.2 ± 0.3 e número médio de perdas de 1.2 ± 0.3 . No Grupo PE, a média de idades das pacientes foi de 29.3 ± 1.3 anos, com número médio de gestações de 2.5 ± 0.3 . Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0.05$) entre a idade materna e número médio de gestações entre os grupos.

A pesquisa de trombofilias hereditárias em gestantes do Grupo AB observou resultado positivo em 27% da amostra (*muestra*). Nas pacientes do Grupo PE a presença de trombofilias foi identificada em 4% da amostra.

A pesquisa de anticorpos antifosfolípidos em gestantes com histórico de abortamentos recorrentes e perdas fetais demonstrou resultado positivo em seis gestantes (13%), enquanto (*mientras*) nas gestantes com história de pré-eclâmpsia grave em gestação anterior a presença destes anticorpos foi detectada em apenas uma gestante (2%).

Nas gestantes do Grupo AB, as trombofilias mais prevalentes foram as deficiências de proteína S (32%), antitrombina (16%) e proteína C (13%). Nas gestantes do grupo com histórico de pré-eclâmpsia grave encontrou-se prevalências semelhantes (6%) para as deficiências de proteína C, proteína S e hiper-homocisteinemia.

Houve associação significativa ($p < 0.05$) entre a presença de trombofilias e a ocorrência de abortamentos recorrentes e perdas fetais (Grupo AB). Não houve associação significativa deste grupo com a identificação de anticorpos antifosfolípidos.

Também não houve associação entre a presença de trombofilias e a identificação de anticorpos antifosfolípidos em gestantes do Grupo PE.

O presente estudo demonstrou que dentre as trombofilias, a presença das deficiências das proteínas C e S e antitrombina foram mais freqüentes no grupo de pacientes que apresentavam história de abortamentos recorrentes e perdas fetais, havendo associação significativa entre a presença de fatores trombogênicos com a má história obstétrica deste grupo.

Existem diversos estudos envolvendo (*involucrando*) a deficiência de proteína S em pacientes com abortamentos recorrentes, consistindo em descrições de casos isolados (*aislados*) de gestantes com abortamento espontâneo e associação com a presença de trombofilias. Presume-se maior risco (*riesgo*) de aborto espontâneo quando há deficiência das proteínas C ou S. As deficiências de proteínas C e S são identificadas na gravidez quando os exames realizados durante o pré-natal demonstram níveis dessas proteínas abaixo dos valores de referência.

Durante a gravidez há aumento nos níveis de certos fatores de coagulação e simultânea redução nas concentrações de proteínas anticoagulantes e fibrinólise. Estas modificações fisiológicas são importantes para minimizar o risco de perda sanguínea, aumentando a ocorrência de fenômenos tromboembólicos, principalmente quando estão associadas a fatores genéticos ou circunstanciais.

Em estudo recente com 602 pacientes a prevalência da deficiência de proteína C atingiu (*alcanzó*) 4.7% dos pacientes jovens com trombose venosa recorrente e a deficiência de proteína S ocorreu em 3.7% de pacientes com trombose venosa. Aceita-se (*Se acepta*) a possibilidade das pacientes que possuem deficiência dessas proteínas desenvolverem abortamentos recorrentes devido à ocorrência de tromboembolos no leito de implantação placentária. Esta hipótese pode ter sido aventada (*haber sido planteada*) pelo presente estudo, considerando o achado (*hallazgo*) de 32% de exames positivos para deficiência de proteína S e 13% de positividade para a presença de deficiência de proteína C nas gestantes com abortamentos recorrentes e perdas fetais (Grupo AB).

Também foi observada nas gestantes do Grupo AB, prevalência de 16% de deficiência de antitrombina, valor mais elevado quando se compara a prevalência desta trombofilia em casuísticas de pacientes com fenômenos tromboembólicos, gestantes ou não, onde as taxas (*tasas*) de deficiência de antitrombina variam de 2% a 3%. Observando detalhadamente os casos de deficiência de antitrombina da presente casuística, nota-se além (*además*) do histórico anterior de abortamentos de repetição, situações sugerindo insuficiência placentária, com gênese de RCIU e nascimentos pré-termo (*pretérmino*).

Em gestantes com história de tromboembolismo venoso, descreveu-se em estudo semelhante, maior prevalência de deficiência de antitrombina (12%), comparativamente à presença de mutação do Fator V Leiden (8%). Contraditoriamente, foi verificada prevalência três vezes menor da deficiência de antitrombina quando comparada à presença da mutação do Fator V Leiden, em grávidas (*embarazadas*) com histórico de tromboembolismo.

No presente estudo a positividade de hiper-homocisteinemia em pacientes com história de abortamentos recorrentes, perdas fetais e/ou mau prognóstico fetal foi de 3%. Este valor pode ser considerado baixo, considerando dados (*datos*) na literatura onde a incidência de hiper-homocisteinemia em metodologia semelhante foi de 27%. Entretanto, a presença hiper-homocisteinemia passa a ter relevância no grupo de pacientes com histórico de abortamentos recorrentes e perdas fetais quando outros fatores trombofílicos são identificáveis neste grupo.

A prevalência da mutação do Fator V de Leiden é extremamente variável em várias populações, sendo descrita prevalência aumentada até sete vezes em indivíduos caucasóides. Estudos indicam associação entre a presença da mutação do fator V de Leiden e a ocorrência de abortamentos recorrentes. Contudo (*Sin embargo*), outros autores não demonstraram tal associação, corroborando os achados do presente estudo, onde encontrou-se prevalência de 3% para a mutação descrita.

Em estudo brasileiro avaliando (*evaluando*) a prevalência de fatores trombofílicos em 144 mulheres com infertilidade, identificou-se freqüência de 2% de anticorpos anticardiolipina, 4% de deficiência de proteína C, 6% de deficiência de proteína S, 5% de deficiência de antitrombina e 3% de mutação do fator V de Leiden. Comparando os resultados com os obtidos (*obtenidos*) na presente casuística, observa-se que a prevalência encontrada de anticorpos antifosfolípidos e trombofilias é maior em pacientes com má história obstétrica, que em mulheres inférteis (*infértiles*).

A identificação de pacientes portadores de trombofilias é importante para a prevenção de acidentes tromboembólicos. O presente estudo sugere que mulheres portadoras de trombofilias (deficiência de proteína S, C e antitrombina, hiper-homocisteinemia e mutação do Fator V Leiden) durante a gestação, apresentam (*exhiben*) associação positiva com maior prevalência de complicações obstétricas e perinatais como abortamentos recorrentes e perdas fetais. Os dados obtidos sugerem investigação de rotina (*rutina*) para trombofilias em pacientes com história de abortamentos recorrentes e perdas fetais em gestações anteriores, considerando a possibilidade de tratamento com heparina de baixo peso molecular durante a gravidez atual, evitando assim os efeitos deletérios da associação entre gravidez e trombofilias.

Enfermedad por *Bordetella pertussis* en estudiantes adolescentes de la ciudad de México

Patricia Tomé Sandoval

Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México



Tomé Sandoval describe su artículo editado en *Revista de Saúde Pública* 42(4):679-683, Ago 2008

La colección en papel de *Revista de Saúde Pública* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indexada en SIIC Data Bases.



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

México, México (especial para SIIC)

La tos ferina es una enfermedad infecciosa de distribución mundial; en algunos países se observa un claro aumento en su incidencia, sobre todo en ciertos grupos de población bien definidos, como los adolescentes. Se ha establecido que la duración de la inmunidad adquirida con la vacuna se pierde alrededor de los 7 años posteriores a la última aplicación, lo que implica un aumento del riesgo de contagio a partir de los 10 años de edad; esta pérdida de la inmunidad ha sido demostrada por la titulación de anticuerpos para toxina pertussis y hemaglutinina filamentosa, los más importantes para la protección inmunológica.

En la actualidad, la política de vacunación contra la tos ferina en México consiste en aplicar una vacuna pentavalente con fracción celular pertussis a los 2, 4 y 6 meses de edad, con revacunación a los 2 y 4 años; no se incluyen refuerzos después de esa edad, por lo que luego de los 10 años la inmunidad empieza a disminuir. En esta edad, cuando tiene lugar la infección por *Bordetella pertussis*, se presenta tos ferina con manifestaciones clínicas moderadas, cuyo síntoma principal es la presencia de tos que evoluciona de manera persistente.

Mediante técnicas modernas de biología molecular se ha establecido que aproximadamente el 25% de los adolescentes o adultos con tos de más de 2 semanas de evolución presentan tos ferina.

Se llevó a cabo un estudio en una población de escolares de entre 12 y 15 años de edad de 14 escuelas secundarias públicas en la Ciudad de México. Durante 7 meses se identificaron jóvenes que presentaran un cuadro de tos con un mínimo de 14 días de evolución y que en el momento de la visita continuaran con tos. A todos los participantes, previa autorización de los padres, se les tomó una muestra de exudado nasofaríngeo.

El análisis de las muestras se realizó por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la identificación de *Bordetella pertussis*. Se decidió utilizar este método debido a que los participantes se hallaban en la fase paroxística de la enfermedad, en esta etapa el cultivo ya no tiene la misma sensibilidad que en la fase catarral.

Se identificaron como casos todos los alumnos "tosedores" y con resultado positivo en la PCR. Se realizó un estudio de contactos escolares en 6 escuelas en las que se identificó al menos un caso, se incluyó un grupo por cada escuela, independientemente de la presencia o ausencia de tos, se tomaron muestras de exudado nasofaríngeo a todos los integrantes de cada grupo al cual pertenecía un caso.

También se llevó a cabo un estudio de contactos familiares en siete familias de los casos, las cuales fueron elegidas al azar. En el caso de los contactos familiares, se visitó el domicilio de la familia seleccionada y se tomaron muestras de exudado nasofaríngeo a todas las personas que vivieran en la misma casa, fueran o no familiares del alumno y tuvieran o no tos.

Se identificaron 62 estudiantes con tos de más de 14 días de evolución y

que al momento de la toma de muestra continuaban con tos; aceptaron la toma de muestra de 61 alumnos.

Veinte alumnos de seis diferentes escuelas secundarias tuvieron resultado positivo de la PCR, lo que representa un 32.8%. También se les tomaron muestras de exudado nasofaríngeo a cuatro personas adultas (personal administrativo de las escuelas) que presentaban tos de larga evolución; uno resultó positivo y correspondió a la directora de uno de los establecimientos, de 53 años de edad, con una evolución de 37 días con tos y síntomas previos como rinorrea, estornudos y lagrimeo.

Entre las características generales de los tosedores negativos y positivos, el promedio de edad fue de 13 años, en los positivos para *Bordetella pertussis* predominó el sexo femenino (70%) al igual que el tabaquismo, en un 15%. Entre los síntomas que acompañaban la tos, se encuentran falta de aire al toser y rubicundez; los 61 tosedores habían recibido el esquema completo de vacunación contra la tos ferina, confirmado por cartilla de vacunación. Se estudiaron 152 alumnos como contactos escolares. La PCR arrojó resultado positivo en el 10.6%. El 62.5% tenía las tres primeras dosis y al menos un refuerzo de la vacuna contra la tos ferina.

Las siete familias seleccionadas para el estudio de contactos familiares fueron conformadas por 29 sujetos. En tres de ellas se encontró a 8 individuos con resultado positivo en la PCR. Se identificaron 2 dos niños de 5 años de edad, uno de ellos con esquema completo de vacunación y el otro con tres dosis pero sin refuerzos, los dos presentaban tos con un promedio de 8 días de evolución; sólo uno de 2 adolescentes de 11 y 17 años, ambos con vacunación completa verificada por cartilla, presentó tos. Cuatro sujetos eran adultos de 20, 32, 45 y 50 años, dos de ellos asintomáticos y los dos restantes con tos con una duración promedio de 17 días.

La tos ferina sigue siendo un problema de salud pública importante en países en vías de desarrollo y aun en países desarrollados en donde se cuenta con una buena cobertura de vacunación. En la literatura científica no existen informes de brotes recientes de tos ferina en México. En nuestro estudio puede considerarse la existencia de un brote en donde la directora de una de las escuelas fue el primer sujeto que inició con tos (caso primario), esto se sustenta en que 12 (60%) de los 20 alumnos positivos, concurrían a esa escuela y, más aun, 10 de ellos alumnos recibían clases de la directora en tres grupos diferentes.

En nuestro país se ha dado poca importancia epidemiológica a este grupo de población, ya que no se la considera un grupo de riesgo para la enfermedad, aun conociendo que la pérdida de la inmunidad adquirida por la vacuna se inicia a los 6 años de la última dosis aplicada. Sin embargo, es un grupo potencialmente portador y susceptible de transmitir la enfermedad a grupos vulnerables como neonatos, niños no vacunados y adultos mayores, ya que pueden carecer de sintomatología, o cursar con los síntomas de un catarro común, que además remiten sin necesidad de tratamiento aun ante la presencia de *Bordetella pertussis*, por lo que en la mayoría de los casos no se sospecha la presencia de la bacteria. Por tanto, debe tenerse especial cuidado en evitar el contacto con la población susceptible, cuando un joven mayor de 10 años curse con un cuadro catarral y persista la tos por más de 14 días.

Nuestros resultados muestran una clara congruencia con relación a la frecuencia de la enfermedad informada en otros países entre la población adolescente mayor de 10 años. Es importante enfatizar que esta enfermedad no necesariamente presenta manifestaciones clínicas de tos persistente, sino que pueden encontrarse sujetos asintomáticos.

Estudio comparativo de la efectividad entre el Thin Prep y el Papanicolaou, además de la detección del VPH

Enrique Lerma

Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España



Lerma describe su artículo editado en *Acta Cytologica* 51(3):399-406, May 2007.

La colección en papel de *Acta Cytologica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indexada en SIIC Data Bases.



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

Barcelona, España (especial para SIIC)

El carcinoma de cérvix es un de los tumores malignos más frecuentes en el mundo y constituye el 12% de las neoplasias en las mujeres. A pesar de

que la pesquisa del cáncer de cérvix ha disminuido dramáticamente la incidencia de los carcinomas, el número de falsos negativos en la citología cervicovaginal no ha cambiado en los últimos 40 años. Estos cambios se han atribuido a errores en el muestreo y en la pesquisa. Las nuevas tecnologías como el Thin Prep (TP) y la detección del virus del papiloma humano pueden ayudar a disminuir el número de falsos negativos en este último.

Presentamos un estudio comparativo de tipo ciego y muestra separada (*split sample*) en una población, con bajo riesgo de cáncer de cérvix, constituida por 2 026 pacientes. Los objetivos del estudio eran comparar la sensibilidad y la efectividad de la citología en fase líquida (TP) y el extendido de Papanicolaou (Pap), complementado con la detección del virus del papiloma humano mediante el Hybrid Capture System II (HCII).

La prueba de Papanicolaou detectó lesiones en 62 pacientes (3.06%), que incluyen un AGUS, 34 ASCUS (1.73%), 20 LSIL (0.99%) y 7 HSIL (0.35%). El TP detectó lesiones en 63 pacientes (3.11%), que incluían 26 (1.28%) ASCUS, 27 (1.33%) LSIL y 10 (0.49%) HSIL. A pesar de que los datos obtenidos con ambas técnicas son similares, sólo en 35 pacientes coincidían los resultados de la citología por ambos métodos. Además, 27 pacientes que tuvieron diagnóstico positivo con el Pap presentaron citología negativa con el TP (Pap+/TP-). Lo contrario (Pap-/TP+) se observó en 28 pacientes. El índice kappa de concordancia entre las dos técnicas fue de 0.546. La sensibilidad y especificidad fueron de 74.6 y 45.0 para el TP, y 69.5 y 25.0 para el Pap. La detección del virus del papiloma humano HR-HPV fue positiva en 13/20 ASCUS y en 21/22 SIL.

Las limitaciones del Pap han estimulado múltiples esfuerzos para mejorar su sensibilidad; se han diseñado nuevos cepillos para mejorar la toma de muestras incrementando el número de células endocervicales y nuevos métodos para automatizar el procesamiento de las muestras y de la pesquiza de las muestras en el laboratorio. Los métodos para procesar la citología en fase líquida incluyen AutoCytte®, Cyto Rich® y Thin Prep®. Numerosos estudios han intentado confirmar la mejoría de la sensibilidad y especificidad de estas técnicas.

El TP es una modificación de la prueba convencional de Pap. Consiste en la recolección de material cervicovaginal mediante un cepillo especial, con posterior transferencia a un medio fijador. Las muestras se preparan en el laboratorio mediante "Thin Prep machine". Este método permite una mejor visualización de las células cervicales evitando la superposición de elementos como sangre, moco y células inflamatorias. Otra de las ventajas de esta prueba es la disminución del tiempo de cribado desde los 4-6 minutos del Pap hasta 3 minutos para el TP.

Los datos de sensibilidad del TP son iguales o mejores que los del Pap y varían del 34.5% al 94.2%. La especificidad varía del 57.7% al 76.2% para el TP y del 36.4% al 76.9% para el Pap. Sin embargo, entre estos

estudios existen abundantes diferencias metodológicas en cuanto a selección de pacientes, que hacen difícil la comparación. Recientes metanálisis confirmaron que el TP mejora la tasa de detección de las displasias (LSIL o superior). Además, el TP ha proporcionado mejores resultados para la detección de las HSIL. Nuestros resultados son similares a los estudios previos realizados en poblaciones de bajo riesgo de cáncer de cérvix, con un incremento en la detección de LSIL y HSIL en TP. Aunque en nuestro estudio el porcentaje de ASCUS ha disminuido, tal como ocurrió en otros trabajos, en otra investigación realizada en una población de bajo riesgo aumentó. En conclusión, la sensibilidad absoluta del TP aumentó, así como la especificidad. El incremento de costo del TP respecto del Papanicolaou podría ser absorbido por el incremento de la sensibilidad, la reducción del tiempo de detección y la posibilidad de detectar el VPH en la misma muestra.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) normalmente produce una inflamación transitoria y el porcentaje de pacientes con inflamación crónica y neoplasias es bajo. Sin embargo, se ha identificado el VPH en todas las muestras de carcinoma de cuello uterino (sobre todo si se utiliza la tecnología apropiada). Por esta razón, la detección del VPH en mujeres de más de 30 años ha sido recientemente aprobada por la FDA para la pesquiza de cáncer cervicouterino como complemento a la citología. El VPH se puede detectar mediante *hybrid capture*, hibridación *in situ*, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los chips de genes. Según la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP), la del VPH es la mejor prueba complementaria en pacientes con ASCUS porque sólo las pacientes con ASCUS VPH+ pueden presentar una lesión neoplásica en la colposcopia. Si se considera que en la mayoría de las guías clínicas la prueba del VPH+ es la condición para realizar la colposcopia, una prueba negativa nos permitirá reducir el número de mujeres enviadas a colposcopia.

En conclusión, las nuevas tecnologías, como TP y estudios virales no son excesivamente caros y su utilización estaría justificada por un incremento en la sensibilidad y especificidad de la detección sistemática del carcinoma de cérvix.

Relevancia de los serotipos de alta invasividad de *Streptococcus pneumoniae* en la epidemiología del empiema pleural pediátrico

Ignacio Obando Santaella

Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla, España



Obando Santaella describe su artículo editado en *Emerging Infectious Diseases* 14(9):1390-1397, Sep 2008

La colección en papel de *Emerging Infectious Diseases* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Index Medicus/Medline, Current Contents, Excerpta Medica y SIIC Data Bases.



www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.sicisalud.com/lmr/ppselehtml.php

Sevilla, España (especial para SIIC)

Se ha apreciado recientemente un incremento en la incidencia del empiema pleural pediátrico (EPP) en España y también en otros países europeos y áreas de Estados Unidos.¹⁻³ *Streptococcus pneumoniae* fue el principal agente etiológico de esta enfermedad, aunque se carece de estudios que hayan analizado en profundidad este cambio epidemiológico. Es posible que los serotipos neumocócicos asociados al EPP difieran de los causantes del resto de la enfermedad neumocócica invasora, porque existe una mayor preponderancia de determinados serotipos de alta invasividad no cubiertos por la vacuna conjugada heptavalente de reciente introducción en España (junio 2001).^{2,3}

Nuestro grupo analizó prospectivamente la epidemiología del EPP en tres de los principales hospitales pediátricos de España, con una amplia utilización de técnicas moleculares novedosas para obviar los problemas metodológicos inherentes a la baja sensibilidad del cultivo microbiológico convencional en el EPP.

Se incluyeron en el estudio 208 pacientes pediátricos que ingresaron durante octubre de 2004 y junio de 2006 en los hospitales San Juan de Dios (Barcelona), Carlos de Haya (Málaga) y Virgen del Rocío (Sevilla) con el diagnóstico de EPP. La identificación etiológica se realizó inicialmente por cultivo microbiológico del líquido pleural, sangre o ambos, y en aquellos casos que tuvieron un resultado negativo se analizó posteriormente la posible etiología neumocócica por PCR.⁴ Se determinó el serotipo por reacción de Quellung en los aislamientos procedentes de muestras con cultivo positivo para *S. pneumoniae* y por una PCR en tiempo real diseñada por miembros del grupo investigador, que amplifica secuencias específicas de los genes del *locus capsular* de este microorganismo.⁵ La tipificación molecular se realizó por secuenciación de multilocus (MLST).⁶

Existía una tendencia creciente en la frecuencia anual de casos de EPP que se habían incrementado en más de trece veces entre 1998 y 2006 en los hospitales de Sevilla y Málaga. Pudimos identificar un patógeno en 67 (32%) de los 208 pacientes. *Streptococcus pneumoniae* se encontró presente en el 79% de los casos de EPP con cultivo positivo y en el 84% de aquellos sin identificación microbiológica convencional. Los serotipos neumocócicos no cubiertos por la vacuna conjugada fueron responsables del 89% de los casos de EPP.

Cerca de la mitad de casos (48%) fueron causados por el serotipo 1, también fueron relativamente prevalentes los serotipos 7F (13%), 3 (11%), 5 (8%), 14 (8%), 19A (7%). Encontramos que el serotipo 3 se asoció de forma significativa con PPE complicado en comparación con el resto de los serotipos, sin que se detectaran diferencias en los marcadores inflamatorios entre los distintos serotipos.

Cuando analizamos retrospectivamente los casos de enfermedad invasora causados por serotipo 1 entre los pacientes pediátricos de nuestra área desde el año 2000, observamos que el serotipo 1 estaba casi exclusivamente asociado con enfermedad pulmonar (neumonía bacteriémica y EPP), mientras que los otros serotipos producían un espectro clínico más diverso.

El análisis genotípico nos indicó que el EPP estaba producido generalmente por clones bien reconocidos y de circulación global. En el caso del serotipo 1 se identificaron tres clones diferentes asociados al serotipo 1 genéticamente relacionados, de los que dos de ellos (ST228 y ST304) eran clones residentes circulantes en España al menos desde 1990, mientras que el clon más prevalente (ST306) se había introducido recientemente con expansión a partir del 2000.

Este estudio, que incluye un número inusualmente elevado de pacientes, mostró que el EPP en España está producido mayoritariamente por serotipos neumocócicos no cubiertos por la vacuna conjugada antineumocócica y especialmente por el serotipo 1. Este serotipo muestra una elevada invasividad y se asocia en nuestro medio casi exclusivamente con enfermedad pulmonar. Estudios previos señalaron que el serotipo 1 puede producir brotes de enfermedad neumocócica en amplias áreas geográficas, que podrían incluso tener una naturaleza cíclica, aunque no se conocen bien las causas que determinan esta dinámica.^{7,8}

La introducción de clones "noveles" por la falta experiencia inmune poblacional podría en parte justificar el comportamiento epidémico del

serotipo 1 y esta circunstancia parece haber contribuido al incremento reciente de casos de EPP en nuestro medio por la expansión del clon ST306, como también está ocurriendo de forma simultánea en el Reino Unido, aunque con la diferencia de que en este país no ha habido impacto vacunal (hasta 2006).^{9,10} El serotipo 3 muestra una estructura capsular diferente del resto de los serotipos y se encontró que produce una mayor mortalidad en pacientes adultos.¹¹ En la presente investigación, el EPP causado por este serotipo se asocia con mayor proporción de complicaciones, lo que sugiere una mayor virulencia intrínseca. Este hallazgo ha sido corroborado muy recientemente por un grupo norteamericano que mostró, de forma similar a nuestro

estudio, la tendencia del serotipo 3 a producir neumonías necrotizantes en pacientes pediátricos.¹²

Si bien la actual vacuna heptavalente antineumocócica ofrece una muy limitada efectividad para la prevención del EPP, se comercializará próximamente una nueva generación de vacunas (10-valente y 13-valente) que teóricamente incrementarían de forma muy marcada el grado de protección frente a esta importante enfermedad porque incluyen en su formulación los principales serotipos de alta invasividad (1, 5 y 7F). Se hace necesario continuar con una vigilancia epidemiológica continuada del EPP para monitorizar los futuros cambios epidemiológicos y el grado de efectividad de estas nuevas vacunas.

Distribución mundial de *Rickettsia felis*

Jorge Eduardo Zavala Castro

Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México



Zavala Castro describe su artículo editado en *Emerging Infectious Diseases* 14(7):1019-1023, Jul 2008.

La colección en papel de *Emerging Infectious Diseases* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Index Medicus/Medline, Current Contents, Excerpta Medica y SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselechtm.php

Mérida, México (especial para SIIC)

Las rickettsias se dividen tradicionalmente en dos grupos: el de las fiebres manchadas y el grupo tifo. En los '90 se describió por primera vez un organismo que asemejaba a una rickettsia, específicamente *R. typhi*, en las células del intestino de pulgas mantenidas en cautiverio para fines comerciales.¹ A través del tiempo se comprobó que este organismo pertenece al género *Rickettsia*, y al grupo de las fiebres manchadas,² y fue designado con el nombre de *Rickettsia felis* por la especie de pulga en la que se encontró (*Ctenocephalides felis*).³

Las infecciones producidas por esos dos grupos son clínicamente indistinguibles, lo cual probablemente sea la causa de la falta de conocimiento de infecciones humanas por parte de varias de las especies conocidas de rickettsias. En el caso de *R. felis*, las infecciones humanas fueron ignoradas hasta 1992, año en el que se describe por primera vez la detección de esta bacteria en un paciente con signos y síntomas de enfermedad febril, aunque retrospectivamente ya había sido descrito otro caso de infección años antes, sin haberse establecido el nombre de *Rickettsia felis* en ese momento, por lo que fue descrito como una infección por un organismo "ELB".¹

Desde la descripción de este organismo se han descrito varias especies de artrópodos infectados con *R. felis* en 20 países de cinco continentes, incluyendo garrapatas y pulgas,⁴⁻¹⁰ aunque el vector principal y capaz de mantener y transmitir la infección es la pulga *Ctenocephalides felis*. La distribución mundial de estos vectores es clave para que la identificación de casos humanos haya sido descrita en casi todos los continentes. Por otro lado, la convivencia estrecha que tiene el ser humano con especies de animales que son infectadas por esta pulga hace que la transmisión de la enfermedad sea posible.

Hasta el momento no se han hallado reservorios de la bacteria que sean capaces de mantener la enfermedad y ser portadores para su transmisión. Sin embargo, *R. felis* ha sido detectada en varios mamíferos, entre los que se encuentran la zarigüeya y el perro.

En relación con los casos humanos descritos en el mundo hasta 2008, los informes han crecido enormemente a través de los años y son directamente

proporcionales al aumento del conocimiento de esta infección latente en todo el mundo. Se han descrito casos en casi todos los continentes, en especial en Latinoamérica, Europa (específicamente España) y Asia.¹¹⁻¹⁴

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son inespecíficas y pueden confundirse con varias otras enfermedades febriles como dengue, toxoplasmosis, leptospirosis, rubéola, etc. Los signos y síntomas incluyen fiebre de moderada a alta, cefalea, mialgia, artralgia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, fotofobia, exantema maculopapular en extremidades y tórax, entre otros signos y síntomas generales.¹⁵ Aunque la enfermedad es generalmente autolimitada, en algunos casos graves se pueden presentar hemorragias intensas que conllevan pérdida de sangre, compromiso hepático y pulmonar, trombocitopenia y anemia.

El diagnóstico se lleva a cabo utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación de uno o varios genes de la bacteria y, en algunas ocasiones, pruebas serológicas como la inmunofluorescencia indirecta pueden ser aplicadas para identificar reacciones positivas hacia la bacteria, o bacterias relacionadas. La metodología para el diagnóstico de la enfermedad no se encuentra disponible en muchas ocasiones, por lo que es factible pensar que la enfermedad causada por *R. felis* es más frecuente de lo que se piensa, y de que posiblemente existan otras regiones en el mundo en donde no ha sido detectada aún la bacteria.

El tratamiento de elección es con doxiciclina por vía oral 100 mg c/12 horas por 7 a 10 días. En pacientes pediátricos u hospitalizados se puede utilizar cloramfenicol i.v. 75 mg/kg/día por 10 días. La remisión de los signos y síntomas generalmente tiene lugar de 24 a 72 horas dependiendo de la gravedad del cuadro clínico.

Rickettsia felis es un agente patógeno para el hombre que se encuentra en los artrópodos de animales domésticos y peridomésticos. La enfermedad causada por esta rickettsia asemeja a varias enfermedades febriles, por lo que su diagnóstico e identificación solo pueden llevarse a cabo si se cuenta con la metodología adecuada o el médico es consciente de su existencia en el medio. Es imperativo realizar más trabajos destinados a describir el ciclo de transmisión de *R. felis* en la naturaleza, ya que aunque tiene la capacidad de mantenerse únicamente con las pulgas, la identificación de reservorios que puedan ser trascendentes para la transmisión de la enfermedad al hombre es de suma importancia para el establecimiento de estrategias de control y erradicación de la enfermedad. Asimismo, es imperativo realizar investigaciones destinadas a encontrar un método simple y fácil de aplicar para el diagnóstico de las enfermedades rickettsiales en general, y para identificar *R. felis* en particular, que pueda ser aplicado en países y regiones con escaso desarrollo tecnológico. El impacto que tiene la rickettsiosis causada por *R. felis* es desconocido hasta el momento, sin embargo, el aumento en la detección de los casos humanos hacen de esta enfermedad una amenaza emergente para la salud pública.

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.

Rinolitiasis postraumática



Elena Sánchez Legaza

Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Punta Europa, Cádiz, España

Introducción

La rinolitiasis es una entidad rara, originada por el depósito progresivo de concreciones calcáreas alrededor de un cuerpo extraño exógeno (frutos secos, semillas, guisantes, botones, arena, parásitos, trozos de madera o vidrio, bolitas, trozos de algodón o gasa) no diagnosticado, o alrededor de material endógeno (dientes, coágulos secos, pus seco, epitelio descamado, fragmentos óseos). La primera descripción fue realizada por Bartholin en 1654, y posteriormente Appelton y col., quienes demostraron que es una patología bastante rara en las estructuras maxilofaciales. El primer análisis químico fue realizado por Axmann en 1829, y la primera descripción radiográfica, por MacIntyre en 1900.¹

Los rinolitos se han clasificado como verdaderos o falsos, dependiendo de si se trata de cuerpos extraños o material endógeno.² La vía de entrada suele ser anterior, aunque puede ser posterior, a través de la coana, durante el vómito, estornudo o tos. Se localizan típicamente en el suelo de la cavidad nasal, entre la pared del seno maxilar y el cornete inferior, o entre el cornete inferior y el tabique nasal en el tercio medio. No se han descrito en la literatura rinolitos intraseptales.

Su patogenia no se conoce con exactitud, se cree que un cuerpo extraño incita una reacción crónica inflamatoria, que provoca el enclavamiento del cuerpo extraño, con depósito de sales minerales, similar a la que ocurre en otras partes del cuerpo humano, y que otros factores contribuyentes son obstrucción y estancamiento de las secreciones nasales, inflamación aguda o crónica, deposición de calcio y sales de magnesio, y la actividad enzimática de las bacterias patógenas; así como la dismorfia septal, estenosis de la fosa nasal y atresia coanal.³ El rinolito es una mezcla de sustancias orgánicas (30%, glicina y ácido glutámico) e inorgánicas (70%) en forma de sales minerales, predominan las sales de calcio, magnesio y hierro.⁴

Su clínica es inespecífica y progresiva, se requiere tener un alto grado de sospecha para no llegar tardíamente a un diagnóstico, el que se confirma con una tomografía axial computarizada (TAC).

Se expone el caso de un varón que fue remitido para estudio de fetidez y rinosinusitis resistente al tratamiento médico.

Caso clínico

Paciente varón de 41 años que acude a consulta ambulatoria de otorrinolaringología por presentar desde un año atrás fetidez y obstrucción nasal, y rinorrea, que se torna purulenta cuando se resfría, sobre todo en fosa nasal derecha (FND). Como antecedentes personales, un año antes había tenido un accidente de tránsito, y quince días antes de la intervención quirúrgica acude por un cuadro de epistaxis en FND.

A la exploración se aprecia un tejido de granulación y polipoideo a nivel del cornete inferior y meato medio, y una gran masa de tipo calcáreo que ocupa prácticamente toda la fosa nasal derecha con abundante mucosidad fétida.

Se realiza una radiografía lateral de cráneo y otra de Wäters en la que se observa un cuerpo extraño poco claro (Figura 1), por lo que se hace una TAC de senos paranasales, que muestra una masa ósea en cavidad de FND que desplaza el tabique nasal hasta la rinofaringe, sin invadir senos ni erosionar hueso, compatible con osteoma o fibroma osificante; y un nivel hidroaéreo a nivel de seno maxilar derecho. Se hace una toma de biopsia de FND, que muestra un granuloma inflamatorio (Figura 2).

Con el antecedente y la rinorrea fétida se llega al diagnóstico de rinolitiasis de FND, se procede a la exéresis del rinolito mediante cirugía



Figura 1: En la radiografía lateral de cráneo es poco perceptible el cuerpo extraño.

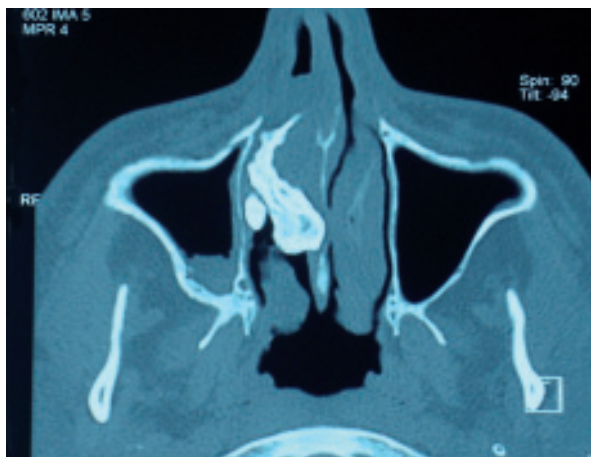


Figura 2: En la TAC de senos paranasales se aprecia una masa de densidad ósea en FND que desplaza lateralmente el tabique.

endoscópica nasosinusal (CENS); se aprecia un gran rinolito duro, que fue necesario romper en trozos para proceder a su extracción (Figura 2). El paciente permanece asintomático.

Discusión

La rinolitiasis es una patología infrecuente, causada por incrustación completa o parcial de cuerpos extraños intranasales. Suele ser unilateral, los rinolitos pueden ser únicos o múltiples,⁵ raramente bilaterales,⁶ de tamaño variable, de color gris o negro y consistencia dura. La rinolitiasis es relativamente común en niños y parece ser más frecuente en mujeres (70%) a partir de la tercera década, aunque se han descrito casos desde los 6 meses de edad hasta los 82 años, y en países con bajo nivel socioeconómico. Cursa de forma asintomática, progresivamente presenta una clínica inespecífica, durante meses o años, y el paciente por lo general es incapaz de recordar el hecho de la inserción de un cuerpo extraño. La clínica más común suele ser rinorrea purulenta y obstrucción nasal unilateral; otros síntomas son fetidez, dolor, epistaxis, tumefacción de la cara y nariz, anosmia, cacosmia, epífora y neuralgia facial. Algunas publicaciones

Participaron en la investigación: W. Elhendi, J. R. Ruiz, A. Caravaca, A. Sanmartín Anaya, A. Ruiz Mondejar, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Punta Europa, Cádiz, España



Figura 3. Se aprecia el rinolito fracturado en varios trozos.

la asocian a la micosis sinusal⁷ y otras a un traumatismo.⁸ A largo plazo, puede ocasionar destrucción de la mucosa nasal, fistula oronasal, desviación septal, perforación palatina y septal.⁹

En nuestro caso, la rinolitiasis tiene como antecedente un traumatismo, aunque no hubo período de latencia entre el antecedente

y las manifestaciones clínicas: fetidez y obstrucción nasal, en ocasiones rinorrea purulenta, y últimamente epistaxis unilateral, el rinolito provocaba un desplazamiento septal sin erosión ósea.

Esta patología suele diagnosticarse accidentalmente, en un examen nasal de rutina, o ante una clínica sugestiva junto con la endoscopia nasal, y luego confirmada por TAC, en la que aparece con una densidad inferior a la del hueso.¹⁰

Se debe realizar el diagnóstico diferencial de tumores malignos como osteosarcomas, condrosarcomas, carcinoma de células escamosas, los que pueden causar destrucción ósea, y de tumores benignos como osteoma, odontoma, encondroma, así como de pólipos calcificados, diente nasalizado, sinolitiasis frontal, y otras patologías como sífilis y tuberculosis con calcificaciones, y también de sinusitis que, aunque rara, entorpece el diagnóstico.

El tratamiento es quirúrgico, habitualmente mediante CENS, en la mayoría de los casos requiere desbridamiento del tejido de granulación, cauterización y taponamiento con cobertura antibiótica. La anestesia general está indicada en niños, rinolitos de larga evolución con lesiones y complicaciones asociadas. Mink y col. aconsejan el uso de un *lithotriper* que desintegra el rinolito si éste es duro y grande.

La rinolitiasis es una entidad rara y olvidada, que suele diagnosticarse en un examen de rutina, si no presenta una clínica sugestiva como rinorrea purulenta unilateral.

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

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

Bibliografía

1. Orhan K, Kocyigit D, Kisinisci R, Paksoy C. Rhinolithiasis: an uncommon entity of nasal cavity. *Pathol Oral Radiol Endod* 101:E28-32, 2006.
2. Larrier U, Dhingra J. Radiology quiz case 1. Rhinolith. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:1340-3, 2004.
3. Hadi U, Ghossaini S, Zaytoun G. Rhinolithiasis: a forgotten entity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 126:48-51, 2002.
4. Vink BW, Van Hasselt P, Worlmal R. A case of rhinolithiasis in Bostwana: a mineralogical microscopic and

5. Davy-Chedaute F, Jezequel JA, Corps étrangers des fosses nasals. *Rhinolithiase EMC ORL*, Tome 3, 20390 A 10, 1994.
6. Larrier D, Dnigra J. Radiology quiz case 1. Rhinolith. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:1340-3H, 2004.
7. Ogata Y, Orinara Y, Takahashi M. Antrolith associated with aspergillosis Of. The maxillary sinus. Report of e case. *J Oral Maxillofac Surg* 55:1339- 41, 1997.
8. Turan A, Gozu A, Genc B, Dayicioğlu D, Ozsoy Yasar

9. Kharoubi S. Rhinolithiasis associated with eptal perforation. A case report. *Acta Oto Rhin Laryngologica Belg* 52:241-245, 1998.
10. Aksungur EH, Binokay FB, Bicakci K, Apaydin D, Aydogan B. A rhinolith which is mimicking a nasal benign tumor. *Eur J Radiol* 31:53-5, 1999.