

Colección

# Trabajos Distinguidos

Serie

# Clínica Médica

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 16, Número 1, marzo 2011

Dirección, Editorial ..... 3

## Artículos distinguidos

### Originales

- A - Las Formas Clínicas del Aldosteronismo Primario Curables con Cirugía**  
*Gian Paolo F. Rossi, SIIC* ..... 4
- B - Notable Aumento de la Terapia Trombolítica en el ACV isquémico**  
*Francisco Murillo Cabezas, SIIC* ..... 10
- C - Comentarios Clínicos acerca de las Micobacteriosis Pulmonares**  
*Domingo Palmero, SIIC* ..... 14

### Caso clínico

- D - Síndrome Nefrótico Familiar: Presentación de 12 Casos y Revisión de la Literatura**  
*Miguel Liern, SIIC* ..... 18

### Red Científica Iberoamericana

- E - Papel de los Probióticos en el Desarrollo de la Inmunotolerancia**  
*Carolina Gómez-Llorente, SIIC* ..... 19
- F - Curvas de Ganancia de Peso en Embarazadas Argentinas Sanas**  
*Elvira Beatriz Calvo, SIIC* ..... 20

### Informes seleccionados

- 1 - Destacan la Sensibilidad de la Ecoendoscopia para la Detección de Metástasis Ganglionares Mediastinales**  
*Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos; Ghent University Hospital, Gent, Bélgica*  
*JAMA* 304(20):2245-2252, Nov 2010 ..... 22
- 2 - Utilidad de la Citología y la Adenosín Deaminasa para el Diagnóstico Etiológico del Derrame Pleural**  
*R. G. Kar Medical College, Calcuta, India*  
*Lung India* 27(4):202-204, Oct 2010 ..... 23
- 3 - Importancia del Diagnóstico Diferencial de Infección por Hantavirus en Presencia de Fiebre y Plaquetopenia**  
*University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Alemania; University of Luebeck, Alemania*  
*Mayo Clinic Proceedings* 85(11):1016-1020, Nov 2010 ..... 23
- 4 - Demuestran la Eficacia del Tratamiento Tripanocida en Pacientes Adultos con Enfermedad de Chagas Crónica**  
*Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina*  
*Salud(i)Ciencia* 17(8):786-788, Sep 2010 ..... 24
- 5 - Describen un Tratamiento Combinado por Vía Oral para la Terapia de la Hepatitis C Crónica**  
*Auckland Clinical Studies, Auckland, Nueva Zelanda; Alfred Hospital, Melbourne, Australia; Roche Palo Alto, Palo Alto, EE.UU.*  
*Lancet* 376:1467-1475, Oct 2010 ..... 25

- 6 - Consumo de Frutas y Verduras y su Relación con la Incidencia de Diabetes Tipo 2**  
*University of Leicester, Leicester, Reino Unido*  
*BMJ* 341(7772):543-543, Sep 2010 ..... 25
- 7 - Confirman la Eficacia y Seguridad del Abordaje Mixto de los Aneurismas Aórticos Toracoabdominales**  
*Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japón; Morinomiya Hospital, Osaka, Japón*  
*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 38(3):299-304, Sep 2010 ..... 26
- 8 - Recomiendan la Aplicación Profiláctica de la Vacuna contra el Papilomavirus Humano a Varones**  
*H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, EE.UU.; University of California, San Francisco, EE.UU.*  
*New England Journal of Medicine* 364(5):401-411, 2011 ..... 26

- Más Informes seleccionados ..... 27-28  
Contacto Directo ..... 29  
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas ..... 30

### Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Clínica Médica, se relacionan con diversas especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Informes, números
Administración Hospitalaria.....	B
Anatomía Patológica.....	A, C-D, 2, 11
Atención Primaria.....	F, 2, 4, 6, 8-11
Bioquímica.....	A, D, E, 2-5
Cardiología.....	4, 7, 10
Cirugía.....	1-2, 7
Cuidados Intensivos.....	B, 3, 7
Dermatología.....	8
Diabetología.....	A, 6
Diagnóstico por laboratorio.....	C, E, 2-4
Educación Médica.....	C, 8
Emergentología.....	B
Endocrinología y Metabolismo.....	E, 6, 8
Epidemiología.....	C, E, 4, 6, 8-9
Farmacología.....	4-5, 8
Gastroenterología.....	D, 5
Genética Humana.....	D, E
Geriatría.....	2
Hematología.....	3, 9
Infectología.....	2-5, 9
Inmunología.....	E, 3, 8
Medicina Familiar.....	A, D, F, 6, 8, 10
Medicina Reproductiva.....	A, 8
Medicina Interna.....	B, C, 2-11
Neumonología.....	1-2, 11
Neurocirugía.....	1-2, 11
Nutrición.....	D, 6, 10
Oncología.....	8
Pediatría.....	E, F
Salud Pública.....	F, 4, 6, 9
Urología.....	8-9
Toxicología.....	10





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

### Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)  
Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en  
www.siicsalud.com



Artículo completo en  
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Clínica Médica

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

### Consejo Editorial

(en actualización)

Alfredo Buzzi, Raúl A. de los Santos, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Roberto Iérmoli, Alcides Greca, Marcelo Melero, José Milei, Eduardo Pro, Juan Carlos Vergottini.

### Director Ejecutivo

Miguel Falasco (h)

## El papel de Trabajos Distinguidos de Clínica Médica

El anhelado retorno a la publicación impresa de Trabajos Distinguidos (TD) de Clínica Médica, edición Argentina, se hace realidad con el ejemplar que tiene en sus manos.

El avanzado número del presente volumen respeta las ediciones virtuales posteriores al último ejemplar impreso en diciembre de 2000. Si bien TD Clínica Médica interrumpió en la Argentina su producción en soporte papel en el triste período de crisis generalizada del país, su continuación en los sitios [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) y [www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com) permitió el cumplimiento puntual de la planificación originalmente prevista.

TD Clínica Médica actualiza a los lectores en los temas clínicos estratégicos útiles a la práctica cotidiana. Contiene artículos originales, informes observacionales, casos clínicos, entrevistas y trabajos seleccionados de las mejores fuentes internacionales clasificadas por SIIC *Data Bases*.

Los lectores que tengan presente a TD advertirán que, a partir de ahora, la colección se enriquecerá con estas novedades:

- \* Ampliación del Comité de Expertos de la especialidad con el progresivo ingreso de profesionales destacados de la Argentina, Iberoamérica y el Mundo. Los lectores pueden hacer Contacto Directo con ellos mediante los procedimientos que se presentan en la página 29.
- \* Incorporación del Consejo Editorial y asunción como director ejecutivo del doctor Miguel Falasco, cuyas destacadas trayectorias docentes y clínicas contribuirán a las selecciones de documentos recomendados por el Comité de Expertos.
- \* Triplicación de trabajos originales e inéditos escritos por especialistas de renombre internacional lo cual implica que ocuparán el 60% de las páginas del fascículo contra 17% de las versiones anteriores.
- \* Los autores de los originales quedan a disposición para debatir sus trabajos. Con tal fin, la sección Contacto Directo (pág. 29) presenta las direcciones postales, electrónicas y, en algunos casos, hasta números telefónicos para que los lectores efectúen los correspondientes vínculos.
- \* Extensión de la consulta de los temas de la sección Artículos Distinguidos a otros autores prestigiosos con originales recientemente publicados por SIIC (ver Contacto Directo, p. 29).
- \* Derivaciones de los artículos hacia páginas de Internet donde se completan los textos originales o –para los resúmenes amplios de la sección Informes seleccionados– se precisan datos de los trabajos escogidos de fuentes colegas.
- \* Para cada uno de sus 4 números anuales se producirán 20 mil ejemplares. Esta inusual tirada de una colección periódica especializada posiciona a TD Clínica Médica entre las revistas científicas de la Argentina con mayor alcance.
- \* Incremento en número de imágenes y tablas.
- \* Los lectores podrán solicitar copia completa (*full text*) para uso personal de los resúmenes amplios de la sección Informes seleccionados. El pedido será satisfecho por la Fundación SIIC *para la promoción de la Ciencia y la Cultura*.

El origen de la colección TD se remonta a 1985 con el inicio de la serie Cardiología. En la actualidad la colección está compuesta por 25 series temáticas de 3 a 6 números al año, dirigidas por reconocidos especialistas locales y extranjeros. Las ediciones en papel y virtuales circulan en todos los países de habla castellana y Brasil.

Queremos hacer público nuestro sincero agradecimiento a Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F., patrocinador exclusivo de la obra en la República Argentina. Su presencia decisiva indica que no sólo valoriza la importancia de la actualización médica continua para el ejercicio responsable de la medicina, sino que además hace propios los postulados de objetividad, calidad y eucuanidad científica que desde 1980 animan la tarea de SIIC.

Rafael Bernal Castro  
Director editorial  
SIIC

# Artículos distinguidos

## Originales

www.siicsalud.com/main/expinv.htm

### A - Las Formas Clínicas del Aldosteronismo Primario Curables con Cirugía

Gian Paolo F. Rossi

Prof., MD, FACC, FAHA, Associate Professor in Internal Medicine, University of Padova, Padua, Italia

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/autorb.php/107684](http://www.siicsalud.com/dato/autorb.php/107684)



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

*The identification of the surgically correctable forms of primary aldosteronism (PA) requires the adoption of adrenal vein sampling (AVS) to demonstrate lateralized aldosterone excess. In the patients with PA and lateralized aldosterone secretion, adrenalectomy can provide long-term normalization of blood pressure and correction of PA. We herein summarize the criteria for selecting patients that will undergo AVS, the technique for performing AVS, and the criteria for analyzing and interpreting the results.*

La identificación de las formas quirúrgicamente corregibles de aldosteronismo primario (AP) requiere implementar la medición en sangre venosa suprarrenal (M-SVS) para demostrar la lateralización del exceso de aldosterona. En los pacientes con AP y secreción lateralizada de aldosterona, la suprarrenalectomía puede permitir la normalización de la presión arterial a largo plazo, así como la corrección del AP. En esta presentación resumimos los criterios para la selección de los pacientes candidatos a la M-SVS, la técnica para su realización y los parámetros para el análisis e interpretación de sus resultados.

#### El aldosteronismo primario y sus formas clínicas

La prevalencia de aldosteronismo primario (AP) es mucho más elevada que lo que se señaló previamente, como se observa en numerosos ensayos realizados en las últimas dos décadas.<sup>1,2</sup> En el estudio PAPPY, el mayor ensayo prospectivo con pacientes hipertensos de reciente diagnóstico derivados a centros especializados en hipertensión arterial, se verificó que el 11.2% de un total de 1 125 enfermos consecutivos presentaban AP, y que un 4.8% tenían un adenoma productor de aldosterona (APA).<sup>3</sup> Esta variante de AP es corregible mediante la cirugía; por lo tanto, su identificación es crucial ya que la exéresis de una APA no sólo disminuye la presión arterial, sino que puede evitar el incremento del riesgo cardiovascular asociado con el AP.<sup>2</sup> La pesquisa de AP en un paciente con hipertensión arterial es simple y requiere el cálculo del cociente aldosterona/renina (CAR) o, de modo alternativo, un análisis más exacto de diversos parámetros.<sup>4-7</sup>

Después de una prueba positiva de pesquisa, en las normativas actuales se recomienda la utilización de métodos de exclusión<sup>8</sup> para descartar un resultado falso positivo, lo cual se asocia con una evaluación más prolongada y compleja.

Las formas de la enfermedad que pueden corregirse mediante la cirugía se enumeran en la Tabla 1. Entre las causas de exceso de mineralocorticoides que no se resuelven quirúrgicamente se incluyen la hiperplasia suprarrenal bilateral (HSB), el hiper-

aldosteronismo familiar tipo 1 (HF-1) o aldosteronismo tratable con glucocorticoides, el hiperaldosteronismo familiar tipo 2 (HF-2), el exceso aparente de mineralocorticoides, la ingesta de regaliz y el uso del antiácido carbenoxolona. Estas afecciones se citan ya que forman parte de los diagnósticos diferenciales de las variantes de AP de resolución quirúrgica, como se discutió con anterioridad.<sup>9</sup> De hecho, causan o simulan la activación excesiva del receptor de mineralocorticoides, con la consecuente retención hidrosalina, expansión del volumen plasmático, supresión de la renina, hiperperfusión de los tejidos con autorregulación de la vasoconstricción e hipertensión.

Dado que sólo las causas unilaterales de AP pueden curarse mediante la suprarrenalectomía, para la identificación de las formas de AP de resolución quirúrgica se requiere la demostración de la producción unilateral autónoma y excesiva de aldosterona.

#### Las dos causas principales de AP

El diagnóstico diferencial entre el APA, la HSB (o hiperaldosteronismo idiopático [HAI])<sup>3</sup> o ambas es esencial, dado que la suprarrenalectomía puede disminuir la presión arterial en la gran mayoría de los pacientes con APA e hiperplasia corticosuprarrenal unilateral multinodular (HCUM) y lograr la curación a largo plazo en más del 55% de los enfermos,<sup>10</sup> mientras que los sujetos con HAI en general no se curan con la cirugía.

Pese a que los APA representan entre la mitad y los dos tercios de los casos de AP cuando se utiliza la medición en sangre venosa suprarrenal (M-SVS) como método diagnóstico, por lo general se los considera menos frecuentes que el HAI. La disponibilidad de métodos simples y sensibles de pesquisa del AP, junto con la falta de recursos para la M-SVS, constituyen probablemente los principales motivos por los cuales la prevalencia de APA ha sido subestimada. De hecho, la identificación de un APA depende de manera estricta de la disponibilidad de M-SVS, como se demostró claramente en el estudio PAPPY: se reconocieron más casos de APA en los centros en los que se empleó sistemáticamente la M-SVS, mientras que se efectuaron más diagnósticos de HAI donde esta técnica no estaba disponible.<sup>3</sup>

Sin embargo, la distinción entre el APA y el HAI puede ser extremadamente difícil por tres motivos: (1) existen casos infrecuentes de HCUM o hiperplasia unilateral autónoma que pueden curarse con la suprarrenalectomía;<sup>11</sup> (2) no puede definirse con claridad el límite histopatológico entre un adenoma microscópico y la hiperplasia unilateral o la HCUM, y (3) pueden existir APA bilaterales y APA en el contexto de una HSB.<sup>12,13</sup>

#### La naturaleza autónoma del exceso de aldosterona

Sobre la base de la hipótesis de que la secreción de aldosterona ofrecería una mayor nivel de autonomía en el APA que en el HAI, se realizaron mayores esfuerzos para distinguir entre el APA y el HAI por medio de distintos estímulos, incluidas la

Participaron en la investigación: Teresa Maria Secchia, Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e Terapie Speciali, University Hospital, Padua, Italia; Diego Miotto, Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e Terapie Speciali, University Hospital, Padua, Italia

prueba de ortostatismo de 4 h, los procedimientos de expansión del volumen, la infusión de angiotensina II y corticotrofina (ACTH), y la administración de captopril, losartán y agonistas y antagonistas del receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>. Si bien se señaló que estas pruebas permiten distinguir de modo funcional los casos que pueden resolverse con suprarrenalectomía,<sup>14</sup> en nuestra experiencia estas técnicas se asociaron con resultados poco alentadores para diferenciar entre los APA y el HAI.

Se propuso también que la mayor parte de los APA se asocian con una mayor respuesta a la administración de ACTH, en comparación con lo observado en los pacientes con HAI. Sin embargo, esta premisa se puso en duda con la demostración de la existencia tanto de APA que responden a la ACTH como de casos en los que no se observa esta respuesta, que presentan características diferentes en la expresión genética.<sup>15</sup>

Por consiguiente, incluso aunque la respuesta de la aldosterona ante las pruebas funcionales mencionadas puede diferir, en promedio, entre los pacientes con APA e HAI, estas diferencias se caracterizan por un elevado nivel de superposición de respuestas individuales entre sujetos con APA e HAI y, por lo tanto, no tienen valor clínico según nuestro punto de vista.

### El papel de las imágenes en la identificación de las causas unilaterales de AP

La generación más reciente de equipos de tomografía computarizada y resonancia magnética permite observar alteraciones sutiles en la morfología de la glándula suprarrenal, pero no puede distinguir entre tumores corticosuprarrenales funcionantes y no funcionantes, o entre un APA y el HAI. Un nódulo suprarrenal en un sujeto con AP confirmado puede ser un APA, o un macronódulo de HSB,<sup>16,17</sup> pero también una masa suprarrenal no funcionante. Estas últimas se encontraron en cerca del 10% de las autopsias,<sup>18</sup> y a menudo se han descubierto de forma accidental durante los estudios por imágenes del abdomen por otros motivos. Estas masas, llamadas de modo inapropiado "incidentalomas" y mejor denominadas masas suprarrenales aparentemente no funcionantes, son frecuentes en los adultos.<sup>19,20</sup> En consecuencia, dada la elevada prevalencia de hipertensión arterial, las masas suprarrenales se pueden diagnosticar con frecuencia en pacientes hipertensos. Así, con los métodos utilizados en la actualidad, la realización de imágenes de las suprarrenales por sí sola no es adecuada para el diagnóstico diferencial entre el APA y el HAI. Esta conclusión se fundamenta en algunos estudios retrospectivos, en los cuales se señaló que la tomografía computarizada sugería erróneamente la presencia de APA en una proporción destacada de pacientes, entre los cuales se identificó enfermedad unilateral y bilateral en sólo la mitad los casos, mientras que sugería de modo falaz la existencia de HAI en un quinto de los participantes del grupo de estudio.<sup>17,21</sup> De esta manera, la consideración aislada de los hallazgos de la tomografía computarizada podrían conducir a no realizar una suprarrenalectomía curativa en un importante subgrupo de casos, o a llevar a cabo una suprarrenalectomía innecesaria en otra numerosa proporción de pacientes. Pese a estas limitaciones, la tomografía computarizada brinda información útil para la planificación de la cirugía y la preparación para la M-SVS. De esta manera, mediante la reconstrucción tridimensional del drenaje venoso anatómico derecho puede mejorarse la tasa de éxito de la M-SVS en ese vaso.

Se considera que la tomografía computarizada de alta resolución con cortes finos (2 a 3 mm) del abdomen superior representa el método de diagnóstico por imágenes más preciso para identificar un nódulo suprarrenal.<sup>22,23</sup> En nuestra experiencia, en comparación con la tomografía computarizada,

#### Corregible mediante cirugía

Adenoma productor de aldosterona (APA)  
- unilateral  
- bilateral  
Hiperplasia corticosuprarrenal unilateral multinodular (HCUM)  
Tumor ovárico productor de aldosterona  
APA o hiperplasia suprarrenal bilateral (HSB) con feocromocitoma asociado  
Carcinoma productor de aldosterona

#### No corregible mediante cirugía

HSB  
APA unilateral en el contexto de HSB  
Hiperaldosteronismo familiar tipo 1 (HF-1), también denominado aldosteronismo tratable con corticoides  
Hiperaldosteronismo familiar tipo 2 (HF-2)  
Exceso aparente de mineralocorticoides (EAM)  
Ingesta de regaliz  
Ingesta de carbenoxolona

**Tabla 1.** Subtipos (corregibles o no corregibles mediante cirugía) de exceso de mineralocorticoides, incluido el aldosteronismo primario.

la resonancia magnética se asoció con una sensibilidad levemente superior, a expensas de una menor especificidad y de una mayor susceptibilidad a los artefactos provocados por el movimiento.<sup>24</sup> En consecuencia, se la reserva para aquellos individuos con contraindicaciones para recibir medios de contraste.

### Extracción de muestras de la vena suprarrenal

Muchos APA no se detectan aun con los equipos más recientes de tomografía computarizada y resonancia magnética, incluidos los que utilizan tanto protocolos con cortes finos como medios de contraste. Esto se atribuye a que muchos APA miden menos de 10 a 20 mm, por lo cual se encuentran cerca del umbral mínimo de detección de ambas técnicas.<sup>25</sup> Por lo tanto, la mayor parte de los expertos coinciden en la actualidad que el método de referencia para el diagnóstico de la lateralización del exceso de aldosterona es la medición de los niveles de esta hormona en una muestra de sangre venosa de la glándula suprarrenal afectada, por medio de la M-SVS selectiva. El método incluye la recolección de muestras de sangre de las venas suprarrenales y de la vena cava inferior para la determinación de las concentraciones de aldosterona y cortisol. El procedimiento suele considerarse como técnicamente difícil y, a menudo, no se encuentra disponible para todos los pacientes con posibilidad de presentar AP, debido a la gran variabilidad en la experiencia individual y en los recursos médicos. Sin dudas, un especialista en radiología con dedicación y experiencia, así como la habilidad y el conocimiento para la interpretación adecuada de los resultados, son de gran importancia en los centros médicos de referencia para alcanzar el éxito en la realización de la M-SVS.

### Indicaciones y utilización de la M-SVS

Antes de proponer a un paciente la realización de una M-SVS, es necesario definir si el enfermo es candidato a una anestesia general con suprarrenalectomía y si brindará su consentimiento para llevar a cabo la suprarrenalectomía si se identifica una forma curable de AP.

El procedimiento de M-SVS debería sugerirse al paciente sólo si se cumplen ambos criterios. En este caso, los beneficios del estudio superan a los riesgos, a pesar de que la M-SVS constituye una maniobra mínimamente invasiva.

Debe efectuarse un protocolo estricto para la realización de la M-SVS (Figura 1). En primer lugar, la determinación sólo debe



llevarse a cabo después de la corrección de la hipopotasemia, la cual reduce la secreción de aldosterona y puede atenuar la detección de la lateralización de los niveles de esta hormona. En segundo término, dado que muchos medicamentos, incluidos la mayoría de los antihipertensivos, afectan la secreción de aldosterona, se requiere de gran cuidado para evitar las interferencias farmacológicas. Los inhibidores de la ciclooxigenasa-1 disminuyen la secreción de renina y, por lo tanto, de aldosterona; del mismo modo, los antihipertensivos que reducen la secreción de aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II y betabloqueantes) minimizan la diferencia entre la secreción del APA y de la glándula contralateral. Los fármacos que activan el sistema renina-angiotensina, como los diuréticos y los vasodilatadores, pueden aumentar la producción de aldosterona en mayor medida en la glándula suprarrenal normal en comparación con el lado afectado y así minimizar la lateralización del APA o la HCUM. En los casos en que el riesgo de hipertensión no controlada impida la suspensión de los antihipertensivos, se prioriza el uso de un antagonista de los canales de calcio de acción prolongada, un bloqueante alfa-1, o ambos, o bien con un agonista alfa de acción central, ya que estos medicamentos no afectan de manera acentuada la secreción de aldosterona.

**Consideraciones anatómicas**

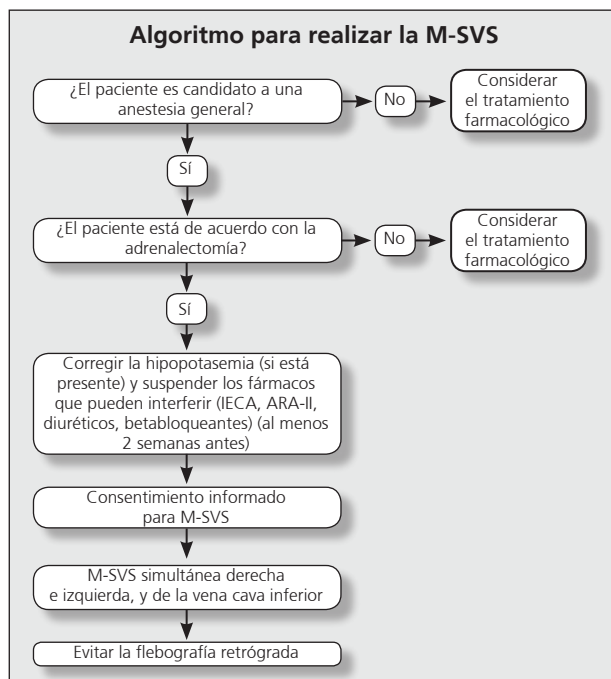
La distribución de las venas suprarrenales puede afectar la capacidad diagnóstica de la M-SVS; en relación con las venas izquierdas se observan mínimas variaciones: la vena suprarrenal se une con una o más venas frénicas inferiores para dar origen

al tronco frénico-suprarrenal, el cual drena hacia la vena renal izquierda. La vena suprarrenal central puede comunicarse con algunas venas renales capsulares accesorias. Por el contrario, se describen con frecuencia venas derechas accesorias, entre las que se incluyen venas accesorias hepáticas, renales capsulares y frénicas. Además, ambas venas suprarrenales son pequeñas, por lo cual se asocian con dificultades técnicas para ubicar el extremo de un catéter en su interior. En consecuencia, la muestra de sangre se obtiene a menudo de las cercanías del orificio de la vena. Este hecho es más frecuente en la vena derecha, ya que este vaso es corto y drena directamente en la vena cava, mientras que la vena izquierda lo hace en la vena renal, por lo cual puede ser cateterizada con mayor facilidad. Como se mencionó antes, la tomografía computarizada con contraste y corte finos efectuada antes de la M-SVS puede brindar información sobre las variantes anatómicas y permitir la visualización de la localización de la vena suprarrenal derecha, facilitando su cateterismo selectivo.

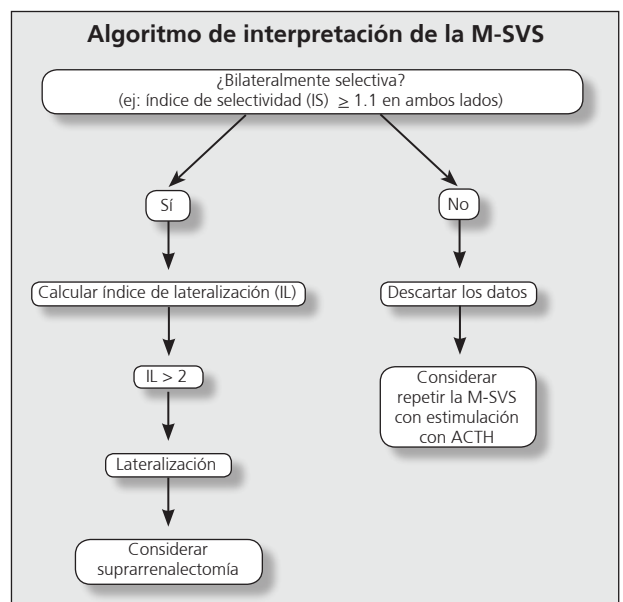
**Interpretación de los niveles de aldosterona**

**Índice de selectividad**

El posicionamiento del extremo del catéter en la proximidad o en forma alejada de la glándula suprarrenal puede asociarse con resultados espurios con grandes diferencias en los niveles. En consecuencia, la concentración absoluta de aldosterona no tiene valor real salvo cuando se considera el nivel de selectividad de la muestra. Por lo tanto, para medir la certeza del cateterismo y para corregir los distintos grados de selectividad, se efectúa la determinación de la concentración de cortisol (o adrenalina)



**Figura 1.** Protocolo para la medición de sangre venosa suprarrenal (M-SVS): Indicaciones y modalidad para realizar la M-SVS. Deben cumplirse dos criterios antes de proponer la M-SVS a un paciente con aldosteronismo primario: (1) el enfermo puede ser candidato a la anestesia general y a la suprarrenalectomía, y (2) el paciente afirma su voluntad de realizar la cirugía en presencia de una forma de aldosteronismo primario curable por métodos quirúrgicos. Entonces, los medicamentos que interfieren con la secreción de renina o aldosterona deben suspenderse, así como se corrige la eventual hipopotasemia. Una vez que el consentimiento informado se ha completado, puede llevarse a cabo la M-SVS. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II.



**Figura 2.** Protocolo para la M-SVS: Interpretación de los niveles de aldosterona. Sólo pueden interpretarse los resultados de la M-SVS si el procedimiento es bilateralmente selectivo (por ejemplo, un índice de selectividad > 1.1 de ambos lados). En este caso, debe calcularse el índice de lateralización (IL), esto es, el cociente entre los valores de aldosterona del lado dominante en relación con los del no dominante sobre los niveles simultáneos de cortisol para corregir el grado de selectividad. Un valor de IL > 2 permite inferir que la producción excesiva de aldosterona se encuentra lateralizada, por lo cual debería efectuarse una suprarrenalectomía. En cambio, si el valor es menor de 2, la decisión de llevar a cabo la suprarrenalectomía debería fundamentarse no sólo en el resultado de la M-SVS, sino también en las condiciones generales del paciente, que incluyen la gravedad de la hipertensión y la resistencia al tratamiento farmacológico, la presencia de signos de daño de órganos diana, la aparición de efectos adversos inaceptables por el uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides y parámetros sugestivos de una masa o de nódulos suprarrenales en las imágenes. ACTH: corticotrofina.

y se calcula el cociente entre la concentración de la hormona obtenida en la muestra de la vena suprarrenal y la observada en la porción infrarrenal de la vena cava, en lo que hemos definido como "índice de selectividad" (IS).<sup>26</sup>

Debido a que la vena suprarrenal derecha puede compartir su desembocadura con una vena accesoria hepática, donde las concentraciones de cortisol y aldosterona son menores que en la sangre venosa periférica, se ha sugerido que el metabolismo hepático de ambas hormonas y la dilución del relativamente bajo flujo de la vena afluyente suprarrenal podrían inducir una subestimación de los niveles de cortisol y aldosterona del lado derecho. Así, esta subestimación constituye la regla y no la excepción. Lamentablemente, no existe consenso acerca de un valor umbral para determinar que la M-SVS se considere exitosa.<sup>17,27-29</sup>

Un estudio exhaustivo de la precisión de diferentes valores umbrales del IS se llevó a cabo mediante curvas de eficacia diagnóstica (curvas ROC). Se observó que si el cortisol puede medirse con precisión (por ejemplo, con un coeficiente de variación <6%), un IS mayor o igual a 1.1 permite la identificación de un APA con una precisión que no es significativamente menor que la lograda con valores umbrales más elevados.<sup>26</sup> Sobre la base de este criterio, pueden obtenerse resultados selectivos de las M-SVS en casi el 100% de los casos en el lado izquierdo y, como se mencionó con anterioridad, entre el 85% y el 95.6% de las ocasiones en el lado derecho.<sup>30,31</sup>

Muy recientemente se demostró que el patrón de las venas suprarrenales se asocia con repercusiones significativas en el rendimiento diagnóstico de la M-SVS, con acentuadas diferencias entre ambos lados. Mientras que la presencia de venas accesorias no se relaciona con efectos relevantes en los resultados del IS en el lado izquierdo, la existencia de venas hepáticas accesorias en el lado derecho puede disminuir de manera significativa los valores del IS, lo que indica que el cateterismo no fue selectivo, aun cuando el extremo del catéter se encuentra dentro de la vena suprarrenal. Estas observaciones resultan de importancia fundamental, ya que pueden explicar el motivo por el cual la M-SVS sólo parece selectiva en un 85% a un 90% de los casos, aun en los centros con mayor experiencia. Según nuestros datos de alrededor de 200 procedimientos consecutivos de M-SVS, el uso de umbrales más estrictos (elevados)<sup>17,27-29,31-33</sup> se asoció con un descenso importante en la cantidad de pruebas de M-SVS que fueron bilateralmente selectivas. Con un umbral de 1.10 para el IS, la proporción de estudios bilateralmente selectivos es de cerca del 80%; con un umbral de 2.0, desciende al 61%, mientras que con un umbral de 3.0, cae hasta sólo el 50%. Este concepto es fundamental, porque la disponibilidad de una M-SVS bilateralmente selectiva es esencial para un correcto uso diagnóstico de los resultados.<sup>30,31</sup> Además, cuando las venas hepáticas accesorias comparten la desembocadura en la vena cava inferior con la vena suprarrenal derecha, una simple maniobra puede permitir el cateterismo superselectivo y, de este modo, brindar resultados de la M-SVS que sean bilateralmente selectivos (Figura 3).

### Índice de lateralización

De acuerdo con los datos de nuestro centro<sup>30</sup> y de otras instituciones,<sup>31</sup> se sugiere que no debe confiarse en los resultados de una M-SVS sobre la base de la determinación de un solo lado para realizar un diagnóstico adecuado. Solamente la información de la M-SVS bilateralmente selectiva puede ser diagnóstica,<sup>30</sup> en contraposición con lo que se ha propuesto.<sup>34</sup> De hecho, aunque el cociente aldosterona/cortisol de la vena contralateral puede ser menor que en la vena cava inferior en

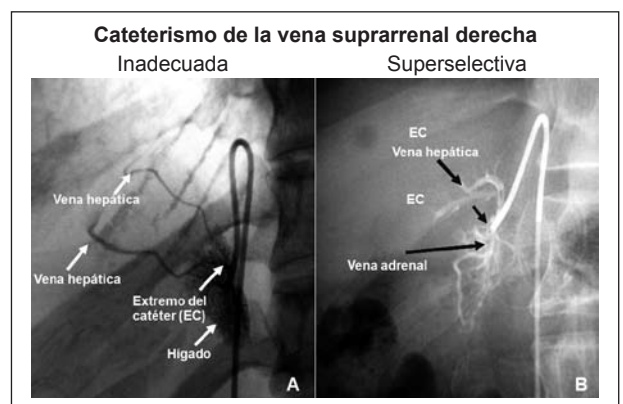
el 90% de los pacientes con APA, hasta un tercio de los sujetos con un presunto HAI también tienen un cociente aldosterona/cortisol que es menor en la vena suprarrenal no dominante que en la vena cava inferior.<sup>31</sup>

Cuando se dispone de muestras bilateralmente selectivas, se emplea el cálculo de lo que hemos definido como "índice de lateralización" (IL), esto es el cociente entre los valores de aldosterona del lado dominante y del lado no dominante, sobre los niveles de cortisol medidos de modo simultáneo para corregir la magnitud de la selectividad (dilución).<sup>26</sup>

Sin embargo, no existe consenso para establecer un valor umbral que indique la necesidad de suprarrenalectomía, dado que es probable que la determinación de los umbrales propuestos se encuentre sesgada tautológicamente, por el hecho de que en la mayoría de los pacientes con cifras por debajo de un umbral predefinido no se realizará una suprarrenalectomía.

Se han utilizado valores<sup>31</sup> de 2,<sup>30</sup> 4,<sup>6</sup> y 5. El umbral de 5 se relacionó con una sensibilidad del 85.3% y 25% para la identificación de APA y HCUM, respectivamente. Para un umbral de 4, los niveles de sensibilidad fueron mucho mayores (96% y 87.5% para el APA y la HCUM, en orden respectivo).<sup>31</sup> Dado que la máxima lateralización de la aldosterona corregida por el cortisol parece ser de 3.5 en el HAI, se sugirió un umbral de 4 para identificar la lateralización y niveles menores de 3 para indicar secreción bilateral, con cifras de entre 3 y 4 correspondientes a una "zona gris". De todos modos, no todos comparten estos criterios y el uso de estos umbrales se relacionó con una sensibilidad de la M-SVS para el diagnóstico del APA mucho menor que el mencionado en otros centros.<sup>17</sup> En el único estudio en el cual se analizó de manera prospectiva el uso de un amplio intervalo de umbrales para la realización de la suprarrenalectomía en sujetos con un IL de hasta 2, así como la utilidad de diferentes umbrales mediante curvas ROC, se avaló la utilización de un umbral de 2.<sup>30</sup>

No se discute que con el uso de umbrales más elevados de IL la identificación de casos con AP curable con métodos quirúrgicos desciende notablemente: en una casuística de 40 pacientes con APA, con diagnóstico inequívoco por los criterios de las "cuatro esquinas"<sup>35</sup> y con M-SVS bilateralmente selectiva, hemos calculado de manera retrospectiva que el uso de un umbral de 2.0 y de 4.0 habría desencadenado la omisión del diagnóstico en el 22% y el 51% de los enfermos con APA que fueron resueltos, respectivamente. Sin embargo, parece necesario un estudio



**Figura 3.** Panel A: Se observa la posición del extremo del catéter durante un cateterismo inadecuado de la vena suprarrenal derecha que comparte su desembocadura con las venas hepáticas accesorias. El medio de contraste permite tñir un lóbulo hepático en vez de la glándula suprarrenal. Panel B: Se verifica el cateterismo superselectivo de la vena suprarrenal derecha en el mismo paciente. El extremo del catéter, tras ser impulsado selectivamente más allá de la confluencia, puede canular la vena suprarrenal.

multicéntrico para lograr un consenso y definir normativas al respecto. No obstante, mediante la realización apropiada de una M-SVS bilateralmente selectiva que demuestra una lateralización indudable, es usualmente posible establecer la indicación definitiva de suprarrenalectomía. Por consiguiente, la mayor parte de los expertos coinciden en que esta prueba es decisiva para la identificación preoperatoria de una enfermedad quirúrgicamente curable que provoca AP.<sup>15,23,30,32,33</sup> Sin embargo, consideramos que debe tenerse en cuenta que no existe un “número mágico” y que la decisión de realizar una suprarrenalectomía debería establecerse no sólo sobre la base del resultado de la M-SVS, sino también sobre el contexto global del paciente. Esto conlleva la ponderación cuidadosa de la gravedad de la hipertensión y la resistencia al tratamiento farmacológico, así como la presencia de signos de daño de órganos diana (hipertrofia ventricular izquierda, disfunción sistólica y diastólica y microalbuminuria), la aparición de efectos adversos no tolerables de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ginecomastia, pérdida de la libido, impotencia) y las características de una masa suprarrenal o nódulos en la tomografía computarizada y la resonancia magnética.

#### *Pruebas dinámicas durante la M-SVS*

Dado que la secreción de aldosterona es variable, pueden observarse diferencias entre ambos lados cuando se realiza una M-SVS secuencial. La M-SVS bilateral simultánea, la cual fue recientemente creada por nuestro grupo,<sup>15</sup> no está disponible en muchos centros; por lo tanto, para evitar los problemas relacionados con la secreción pulsátil de aldosterona que se originan por el momento de la recolección de la muestra, se propuso la realización de la M-SVS después de la estimulación de la secreción de esta hormona con el uso de ACTH, para facilitar la demostración de la lateralización en el APA. Se utilizaron distintos protocolos para optimizar la precisión diagnóstica de la M-SVS, pero sólo en un estudio se mencionan datos previos y posteriores a la estimulación con ACTH.<sup>29</sup> Esta brecha se completó inicialmente con nuestra demostración de que la administración de un bolo intravenoso de 250 µg de ACTH, una dosis elevada con estimulación máxima de la glándula, mejora la evaluación de la selectividad de la M-SVS al incrementar la secreción de cortisol.<sup>15</sup> No obstante, a pesar de las expectativas, la ACTH no se asoció con un incremento de la lateralización del exceso de aldosterona en el lado con APA, porque sólo alrededor de la mitad de los tumores respondieron a la ACTH. Estas situaciones fueron corroboradas después por los hallazgos de un estudio con un seguimiento más prolongado.<sup>36</sup>

No se demostraron ventajas en el diagnóstico al comparar el uso de una dosis muy baja de ACTH (infusión prolongada de un bolo pequeño de 250 pg sucedido de una dosis baja de 0.5 pg/ml) o una dosis intermedia, correspondiente a la administración inicial de 100 µg con una posterior infusión de 50 µg/h. De hecho, la dosis muy baja no se asoció con efectos apreciables sobre la secreción de cortisol y, por lo tanto, no puede resultar útil para confirmar la selectividad de la M-SVS.<sup>37</sup> En la comparación entre el uso de dosis muy bajas, intermedias o elevadas, también se observó que todas estimulaban la secreción de cortisol de modo equipotente. Sin embargo, ni la dosis elevada ni la intermedia se relacionaron con la optimización para establecer la lateralización del exceso de aldosterona e incluso pueden conducir a resultados erróneos. Así, ambas dosis no permitieron identificar correctamente el lado afectado por un APA en una considerable proporción de los casos. Además, se asociaron con la clasificación errónea de más de un tercio de los pacientes con APA, los cuales se interpretaron como casos de HAI. En consecuencia, concluimos que la estimulación con ACTH puede

vincularse con mayor confusión en lugar de resultar útil para el reconocimiento del subtipo quirúrgicamente curable de AP.

Búsqueda de un método de elección para el diagnóstico de las formas quirúrgicamente curables de AP

En todas las variantes quirúrgicamente curables de AP, la exéresis de la glándula suprarrenal afectada debería, por definición, lograr la cura o la mejoría acentuada de la hipertensión arterial. Por lo tanto: debe realizarse la suprarrenalectomía para efectuar el diagnóstico de modo retrospectivo, y es necesario un seguimiento cercano del paciente para determinar los resultados de la cirugía en términos de la presión arterial y de los parámetros bioquímicos del AP. Estos sencillos criterios diagnósticos (que resultan, para nosotros, extremadamente importantes para evitar un sesgo por razonamiento circular al determinar el rendimiento de la M-SVS) son a menudo pasados por alto en los estudios que cuantifican la precisión del método. En otras palabras, si se utiliza la M-SVS para el diagnóstico de un APA, y luego el rendimiento diagnóstico se evalúa al determinar cuántos APA se identificaron correctamente sobre la sola base de la M-SVS sin confirmación retrospectiva del diagnóstico tras la suprarrenalectomía, los resultados se encontrarán inevitablemente sesgados por el criterio elegido para interpretar la M-SVS. Por estos motivos, hemos propuesto el enfoque de las “4 esquinas” para el diagnóstico del APA y la HCUM, que fue empleado en el estudio PAPHY.<sup>35</sup>

Estos estrictos criterios diagnósticos pueden entonces usarse como método de referencia para evaluar la utilidad de la M-SVS, u otras pruebas, en cumplimiento de las recomendaciones STARD (*Standard for Reporting of Diagnostic Accuracy*).<sup>38</sup> Por supuesto, esta estrategia no es perfecta: por ejemplo, un pequeño número de pacientes con APA podrían ser clasificados de manera errónea ya que, dada la elevada prevalencia de hipertensión, algunos sujetos con APA tendrán también hipertensión primaria, la cual no se resolverá con la suprarrenalectomía. Pese a esta limitación, esta estrategia es muy superior a las que se fundamentan en las imágenes (tomografía computarizada, resonancia magnética o ambas), las pruebas funcionales y la histología. Aun a este nivel, el diagnóstico retrospectivo del APA no siempre es tan directo como lo parece. No resulta discutible que, ante la presencia de un gran tumor único con signos de una cápsula que lo rodea, el diagnóstico de APA es simple. Sin embargo, los criterios morfológicos que se emplean para diferenciar un micro-APA de los nódulos de la hiperplasia no están definidos con certeza. Por razones teóricas, algunos autores propusieron evaluar la naturaleza clonal de la proliferación celular para resolver esta incertidumbre;<sup>39</sup> no obstante, no es de implementación sencilla en la práctica. En consecuencia, la diferenciación entre el HAI y el APA parece incierta aún en términos histopatológicos. Además, surgen preocupaciones adicionales, ya que la diferenciación entre el APA y el feocromocitoma suprarrenal puede ser acentuadamente difícil incluso en el examen histológico, como se informó<sup>40</sup> y revisó<sup>41</sup> recientemente. Así, debido a que los resultados histopatológicos no garantizan un diagnóstico concluyente, se necesita sin dudas una mayor investigación a nivel molecular.

#### **Seguimiento de los pacientes suprarrenalectomizados**

Dadas las motivaciones señaladas con anterioridad, el diagnóstico de APA o HCUM debe confirmarse retrospectivamente al demostrar la curación o la pronunciada mejoría de la hipertensión y la corrección del AP después de la suprarrenalectomía. Si bien parece sencillo, estos hechos a menudo no ocurren por diferentes causas: 1) los pacientes con AP, una vez curados mediante la cirugía, con frecuencia no concurren a los controles regulares en los centros especializados y pueden no disponer del tiempo

y los costos requeridos para los exámenes y determinaciones de renina y aldosterona durante el seguimiento. 2) Dada la elevada prevalencia de hipertensión primaria en la población general, la cual oscila entre el 20% y el 38%,<sup>42</sup> y la prevalencia relativamente elevada de AP, la posibilidad de que esta alteración hormonal coexista con la hipertensión primaria no es menor: sólo puede esperarse razonablemente cierto nivel de descenso de la presión arterial y de corrección de las alteraciones bioquímicas del AP en estos pacientes, incluso ante verdaderos casos de APA. 3) La exéresis de una glándula suprarrenal puede disminuir la presión arterial aun ante la secreción bilateral de aldosterona.<sup>43</sup> 4) Habitualmente es difícil evaluar los resultados de la suprarrenalectomía sobre la presión arterial por el factor de confusión originado en la continuidad del tratamiento antihipertensivo, como se discutió en otras publicaciones.<sup>44</sup> La utilización de una dosis diaria definida de antihipertensivos, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, puede brindar una matriz útil para cuantificar el tratamiento del AP.<sup>45</sup>

### Diagnóstico diferencial

Las formas corregibles de hipertensión por métodos no quirúrgicos (Tabla 1) deben evaluarse y excluirse antes de proponer la realización de una M-SVS, dado que requieren un tratamiento médico sin necesidad de cirugía.<sup>9</sup> En consecuencia, no debe efectuarse la M-SVS en esos casos. Sólo el HF-1 o aldosteronismo tratable con corticoides se mencionarán brevemente, dado que podría representar una contraindicación para la M-SVS. El HF-1 es una forma autosómica dominante monogénica de hipertensión arterial que corresponde a menos del 1% de los casos de AP<sup>46</sup> e incluye: inicio temprano de hipertensión moderada a grave, alta incidencia de eventos cerebrovasculares precoces, hiperaldosteronismo con reninemia disminuida, corrección de la hipertensión y el hiperaldosteronismo con pequeñas dosis de dexametasona. La alteración genética subyacente es el entrecruzamiento desigual de los genes *CYP11B1* (que codifica la 11-beta-hidroxilasa) y *CYP11B2* (que codifica la aldosterona sintasa), dando lugar a un gen quimérico (híbrido) llamado

*CYP11B*. La enzima quimérica codificada tiene actividad de aldosterona sintasa, pero su expresión es dependiente de la ACTH a lo largo de la corteza suprarrenal.<sup>46</sup> En los familiares de los pacientes con HF-1 y en los sujetos con AP, pero sin signos de masas suprarrenales, debe pesquisar la presencia del gen quimérico mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa de matriz larga, que resultan sensibles en un 100%, específicas y relativamente económicas,<sup>47</sup> porque el HF-1 no se asocia con agrandamiento suprarrenal o hiperplasia bilateral.<sup>48</sup> Por lo tanto, no se efectúa la M-SVS en estos casos; sin embargo, dado que se han descrito APA en pacientes con HF-1,<sup>48</sup> la indicación de la M-SVS debe ponderarse en cada caso individual.

### Conclusiones

Los convincentes datos acumulados demuestran que el AP se asocia con una prevalencia mucho mayor que la que se presumía con anterioridad, por lo cual esta enfermedad es la causa de hipertensión secundaria más frecuente. El AP es potencialmente curable y el diagnóstico oportuno es esencial, porque esta enfermedad se vincula con la aceleración de los eventos y de la enfermedad cardiovascular<sup>49</sup> que pueden prevenirse ante el diagnóstico de una variante curable mediante la cirugía.

Una vez establecido el diagnóstico bioquímico de AP, la identificación de una forma quirúrgicamente curable es compleja y debe efectuarse en centros especializados de referencia, con experiencia en la realización e interpretación de todas las pruebas necesarias, incluida la M-SVS. Esta técnica sólo debería llevarse a cabo si el paciente es candidato a la suprarrenalectomía y consentirá la realización de esa intervención quirúrgica. La práctica y la interpretación de la M-SVS requieren experiencia y adhesión a estrictos criterios. Sin embargo, la decisión de realizar la suprarrenalectomía no debe fundamentarse sólo en sus resultados, sino en el enfoque global de cada paciente individual.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Recepción: 3/6/2010 - Aprobación: 2/11/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011

### Bibliografía

- Rossi GP. New concepts in adrenal vein sampling for aldosterone in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 9:90-97, 2007.
- Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder JW. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab* 19:88-90, 2008.
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, PAPPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 48:2293-2300, 2006.
- Rayner BL, Opie LH, Davidson JS. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J* 90:394-400, 2000.
- Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 15:896-902, 2002.
- Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E, Kisabeth RM, Turner ST. Screening for primary aldosteronism: implications of an increased plasma aldosterone/renin ratio. *Clin Chem* 48:1919-1923, 2002.
- Rossi GP, Rossi E, Pavan E, Rosati N, Zecchel R, Semplicini A, Perazzoli F, Pessina AC. Screening for primary aldosteronism with a logistic multivariate discriminant analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49:713-723, 1998.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr, Montori VM, Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3266-3281, 2008.
- Rossi GP. Surgically correctable hypertension caused by primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:385-400, 2006.
- Stowasser M, Klemm SA, Tunny TJ, Storie WJ, Rutherford JC, Gordon RD. Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21:319-322, 1994.
- Omura M, Sasano H, Fujiwara T, Yamaguchi K, Nishikawa T. Unique cases of unilateral hyperaldosteronemia due to multiple adrenocortical micronodules, which can only be detected by selective adrenal venous sampling. *Metabolism* 51:350-355, 2002.
- Morioka M, Kobayashi T, Sone A, Furukawa Y, Tanaka H. Primary aldosteronism due to unilateral adrenal hyperplasia: report of two cases and review of the literature. *Endocr J* 47:443-449, 2000.
- Katayama Y, Takata N, Tamura T, Yamamoto A, Hirata F, Yasuda H, Matsukuma S, Daido Y, Sasano H. A case of primary aldosteronism due to unilateral adrenal hyperplasia. *Hypertens Res* 28:379-384, 2005.
- Mulatero P, Dluhy RG, Giacchetti G, Boscaro M, Veglio F, Stewart PM. Diagnosis of primary aldosteronism: from screening to subtype differentiation. *Trends Endocrinol Metab* 16:114-119, 2005.
- Rossi GP, Ganzaroli C, Miotto D, De Toni R, Palumbo G, Feltrin GP, Mantero F, Pessina AC. Dynamic testing with high-dose adrenocorticotropic hormone does not improve lateralization of aldosterone oversecretion in primary aldosteronism patients. *J Hypertens* 24:371-379, 2006.
- Fallo F, Barzon L, Boscaro M, Sonino N. Coexistence of aldosteronoma and contralateral nonfunctioning adrenal adenoma in primary aldosteronism. *Am J Hypertens* 10:476-478, 1997.
- Magill SB, Raff H, Shaker JL, Brickner RC, Knechtges TE, Kehoe ME, Findling JW. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1066-1071, 2001.
- Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 16:460-484, 1995.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocho G, Angeli A. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 85:637-644, 2000.
- Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 356:601-610, 2007.
- Blumenfeld JD, Sealey JE, Schluskel V, Vaughan ED, Jr, Sos TA, Atlas SA, Muller FB, Acevedo R, Ulick S, Laragh JH. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 121:877-885, 1994.
- Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2:156-169, 2001.



## B - Notable Aumento de la Terapia Trombolítica en el ACV isquémico

Francisco Murillo Cabezas

Jefe de Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/autorb.php/103030](http://www.siicsalud.com/dato/autorb.php/103030)



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

*In the last three years there has been a significant advance in the management of acute stroke in Andalusia. Such improvement is mainly related to a greater participation and commitment of health care professionals from different areas to respond to stroke in a coordinated manner. PLACA is an independent plan developed in Andalusia during the last five years as a contribution to a unified procedure. A core group of specialists from different scientific societies, and coordinated by the Plan Andaluz de Salud (Andalusian Health Plan) from the Dirección General del Servicio Andaluz de Salud (General Directorate of the Andalusian Health Service), cooperate with the initiative. In this article, advances derived from the application of the plan in the last three years are presented, as well as its goals for the future. At present up to 55% of the community hospitals have implemented thrombolytic therapy, and the projection for 2010 is 100%. The number of thrombolyses reported in the last two years is more than double the figures in previous years. The important economic effort made to inform and publicize preventive measures, in the training of professionals and the development of telemedicine is also discussed. However, it is necessary to keep moving forward. The important measures planned for the coming years will help in that direction, trying to give a faster and operational response, to prevent, and to try to stop the expected increase of stroke incidence in the population, while at the same time, the results of the implemented therapeutic approach are better analyzed.*

En los últimos tres años se ha logrado en Andalucía un avance significativo en las medidas de actuación en el ataque cerebral agudo. Este avance está relacionado en primer lugar con una mayor participación y compromiso de los profesionales de la salud en sus diferentes áreas para dar respuesta coordinada al ataque cerebral. El PLACA es un plan autonómico que se viene desarrollando desde hace cinco años en Andalucía, contribuyendo así a esta respuesta unitaria con su planificación. Colabora un grupo central formado por expertos de distintas sociedades científicas, coordinados por el Plan Andaluz de Salud y dependiente de la Dirección General del Servicio Andaluz de Salud. En este artículo se presentan los avances conseguidos en los últimos tres años con este plan, así como los objetivos futuros. Actualmente se ha logrado implementar la terapia trombolítica hasta en el 55% de los hospitales de la comunidad, con una previsión del 100% para 2010. El incremento del número de trombólisis en los dos últimos años ha sido de más del doble respecto del período anterior. Se expone el importante esfuerzo económico realizado en la divulgación, información de medidas preventivas, formación de profesionales y desarrollo de telemedicina. No obstante, se considera necesario seguir avanzando. Las importantes medidas previstas para los próximos años ayudarán a continuar esta lucha, tratando de dar una respuesta más operativa y rápida, prevenir, y tratar de detener este incremento esperado de incidencia en la población, al mismo tiempo que se analizan mejor los resultados de la actitud terapéutica realizada.

Participaron en la investigación: Antonio Rodríguez Zarallo, Licenciado en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; Ignacio Pérez Torres, Doctor en Medicina, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; José Arias Rodríguez, Doctor en Medicina, Hospital General de Jerez de la Frontera, Cadiz, España; María Dolores Jimenéz Hernández, Doctora en Medicina, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

### Introducción

El ataque cerebral agudo (ACA) constituye un problema importante de salud pública, dada su incidencia, mortalidad, déficit de calidad de vida, alta dependencia familiar por sus secuelas permanentes y el elevado costo sanitario que conlleva su atención.<sup>1</sup> Se estima que en 2005 los ACA –que produjeron 5.7 millones de muertes en el mundo y para 2015 se esperan otros 6.5 millones– podrían afectar a más de 18 millones de personas. El 87% de estas defunciones afectan a los países de bajo y medio nivel económico.<sup>2,3</sup> Si se comparan las tasas de mortalidad ajustadas por edad en los diferentes países occidentales, se observa que España ocupa una posición intermedia a baja.<sup>4,5</sup> Algunos datos apuntan, además, que esta enfermedad aumentará progresivamente en la población a nivel mundial durante el próximo decenio, como lógica consecuencia de la mayor longevidad y los cambios en los hábitos de vida, que incrementan los factores de riesgo. En cuanto a los costos originados en la atención del ACA, estos varían según el tipo de ictus, la intensidad de los recursos diagnósticos y terapéuticos empleados y la estadía hospitalaria. El costo de la hospitalización por ictus fue estimado en distintos hospitales españoles. La Administración Sanitaria cifró en un Real Decreto el costo del GDR 014, la mayoría de ictus no transitorio (2002) en 3 047 euros por episodio.<sup>6</sup>

En los últimos años, una serie de avances modificó la historia natural y el pesimismo que su tratamiento implicaba. Entre estos avances cabe destacar la fibrinólisis intravenosa (FI). Actualmente, existen pruebas definitivas del beneficio de la FI en el ictus isquémico<sup>7-10</sup> cuando se aplica en las primeras tres horas del inicio de los síntomas; la mayor eficacia terapéutica se relaciona con la precocidad en el inicio del tratamiento. Un reciente estudio (ECASS III) publicado demostró que la infusión intravenosa de rt-PA mantiene su eficacia hasta cuatro horas y media después de iniciarse el ACA, sin aumento significativo de la tasa de mortalidad o hemorragia cerebral sintomática, en comparación con la infusión en las tres primeras horas.<sup>11</sup> No obstante, el factor tiempo persiste como el elemento clave para salvar el mayor número de neuronas posible con los recursos terapéuticos actualmente existentes.

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos realizados en los últimos años para extender el tratamiento temprano y con ello la FI, el número de pacientes que se beneficiarían de esta terapéutica es aun mundialmente bajo.<sup>12,13</sup> En 2005, el registro europeo SITS-MOST mostró que solamente el 1% al 2% de los pacientes con ictus recibieron fibrinólisis en menos de tres horas en los centros españoles. Las causas son múltiples, conocidas y fueron analizadas en el contexto de cada organización; se destacan entre ellas las siguientes: a) no reconocimiento por parte de ciudadanos y profesionales del ictus como emergencia médica; b) desconocimiento por parte de la población de los signos y síntomas iniciales del ictus; c) carencia de una prueba altamente sensible y específica como el ECG o las enzimas en el infarto de miocardio; d) falta de coordinación de los servicios de salud para acortar el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la terapia; e) temor por parte de los profesionales de las áreas de urgencias de aplicar la terapéutica por el riesgo de hemorragias cerebrales; f) falta de entrenamiento de los profesionales en el tratamiento agudo del ictus.

Por ello se reconoce la necesidad de continuar el desarrollo de estrategias encaminadas a acortar los tiempos e incrementar el número de pacientes que puedan beneficiarse tanto de la FI como de las restantes medidas que en los últimos años demostraron su utilidad para disminuir la mortalidad y las secuelas permanentes. Para la ejecución de los programas de actuación en el ictus y la gestión de estos márgenes de tiempo es necesaria la participación de los sistemas públicos de salud activando y coordinando todo el sistema de salud disponible. La experiencia demuestra que una activa participación en los países avanzados, entre los que se encuentra España, podría reducir en un 4% anual la mortalidad entre pacientes de 60 a 69 años.<sup>14</sup>

En consonancia con esta idea de dar respuesta, en el conjunto de la comunidad y en el menor tiempo posible, al grave problema del ACA, la sanidad pública en Andalucía desarrolló hace cinco años, dentro del Plan Andaluz de Urgencias y Emergencias, una iniciativa multidisciplinaria denominada Plan Andaluz de Ataque Cerebral Agudo (PLACA). Desde su inicio este plan buscó la participación y cooperación de profesionales y organismos científicos. Se creó un grupo central de trabajo de expertos, para no sólo poner al día las medidas actuales y futuras terapéuticas efectivas, basadas en pruebas científicas, sino también asesorar en la organización y planificación de la respuesta operativa, con los recursos asistenciales existentes.<sup>15</sup>

El presente artículo muestra las líneas estratégicas de actuación en los últimos tres años, los avances realizados y sus resultados actuales y las actuaciones futuras del plan PLACA.

### Evolución del proyecto PLACA

Durante los últimos tres años se desarrolló el siguiente plan de actuación en los siguientes apartados.

#### *Actuación a nivel de la autoridad de salud*

La dirección del Plan Andaluz de Urgencias y Emergencias consideró prioritario realizar la presentación y los objetivos del plan para el ictus a los órganos directivos del Servicio Andaluz de Salud (SAS), con el fin de crear las bases de participación y coordinación asistencial necesarias en la red hospitalaria y extrahospitalaria. Esta iniciativa consiguió dos resultados muy importantes en la evolución del plan: en primer lugar, lograr que la activación del código ictus en los hospitales forme parte de los contratos programas que anualmente se realizan entre el SAS y las gerencias hospitalarias. Así, en los objetivos institucionales de 2007-2008 se ha ido introduciendo progresivamente este valor, para conseguir en el menor tiempo posible una activación del 100%. En segundo lugar, informar detenidamente a los directores de áreas sanitarias y hospitales de la situación actualizada del proyecto PLACA. Además, se trata también con esta información que los gestores trasladen a los servicios y profesionales de las distintas especialidades estos objetivos, cuyo cumplimiento se valora a través de los compromisos asistenciales firmados anualmente entre las direcciones y las jefaturas de servicio. En este aspecto, todo documento o avance de actuación se dirigió en primer lugar a las áreas asistenciales más relacionadas con el ictus, consiguiéndose que en los últimos dos años se considere este apartado en los objetivos de los Servicios de Cuidados Críticos y Urgencias.

#### *Actuación con el grupo de trabajo*

Con el asesoramiento de este grupo de trabajo, las líneas operativas que se desarrollaron hasta la actualidad son las siguientes: divulgación y documentación a centros sanitarios, formación profesional, telemedicina y recolección de datos y medidas preventivas y de información a la población.

**Divulgación y documentación.** El grupo de trabajo consideró prioritario realizar conjuntamente una documentación básica con tres apartados importantes: objetivos del proyecto; plan de realización, con los protocolos de actuación y activación del código ictus, y medidas de información dirigidas a la población.

Para ello, se elaboró un manual explicativo de los fines del proyecto y de todas las actuaciones sanitarias a emprender por los profesionales de los distintos niveles asistenciales, desde el momento en que un ciudadano o un profesional alerte sobre la posibilidad de un ACA. Asimismo, para simplificar la información se publicó un tríptico que recoge las actuaciones y medidas esenciales. Para información y recordatorio a la población general y profesionales se confeccionó un cartel, expuesto en las áreas de urgencias y zonas más visitadas de hospitales y centros de atención primaria, en el que se exponen abreviadamente los signos de alerta de un ictus y las primeras medidas a adoptar. Hasta la fecha se han distribuido 10 000 ejemplares de los libros descritos, por un importe de 8 162 euros y 30 000 carteles y trípticos del organigrama del código ictus incluidos en el libro, en tres formatos diferentes, por un importe de 3 612 euros.

Otro método de divulgación es la presentación en eventos científicos nacionales e internacionales<sup>16</sup> de neurología, cuidados críticos, urgencias, entre otros.

**Formación profesional.** El aspecto de la formación profesional fue dirigido fundamentalmente a facultativos implicados en la activación del código ictus y el abordaje inicial del ACA. Abarca, por tanto, el diagnóstico y la selección de los pacientes con un ACA, clasificación de su prioridad y el plan de actuación coordinada de la activación del código ictus.

Se configuraron dos cursos de formación, modulares y de distinta duración: un curso de actuación inicial sobre el paciente con ACA, dirigido a facultativos de atención primaria, centros de salud y del sistema de emergencias, y otro de actuación avanzada sobre el paciente con ACA, para facultativos del ámbito hospitalario.

Los proyectos de realización a corto plazo se exponen en la Tabla 1. Estos cursos se ejecutarán hasta 2013 y se financian a través de los fondos europeos FEDER, junto con los presupuestos específicos de formación del gobierno de Andalucía.

Por otra parte, durante 2006-2008 se realizaron cursos de formación en los centros hospitalarios por iniciativa de los propios servicios. Más específicamente, se confeccionó un curso modelo de diagnóstico y tratamiento del ictus, de alto nivel teórico y práctico, dirigido a diferentes especialidades médicas en relación con esta enfermedad. Es impartido por profesionales de Neurología, Radiología y Medicina Intensiva. Este curso cuenta con el aval del Ministerio de Sanidad y puede obtenerse la acreditación de "experto" en ictus. Desde 2005 se difundió su realización a nivel autonómico y nacional; hasta la fecha, más de 500 alumnos recibieron esta formación.

**Telemedicina y registro de datos.** Una dificultad en el avance en la estrategia del proyecto PLACA es la falta de neurólogos durante las 24 horas en hospitales de la comunidad,

	Número de cursos	Número de alumnos/curso	Total de alumnos
Cursos iniciales	158	20	3 160
Cursos avanzados	70	20	1 400
Distribución % teórica/práctica	30/70		

**Tabla 1.** Previsión de cursos de formación a profesionales durante el periodo 2008-2009.

a veces, alejados de hospitales de alta complejidad, lo que crea un problema de equidad al privar a parte de la población de este avance terapéutico. Para obviar este escollo, nuestra comunidad está implantando un nuevo servicio asistencial basado en la telemedicina, para la atención a estos pacientes con ictus. En este sentido, en 2007 se diseñó un proyecto en el Hospital Universitario Virgen del Rocío denominado Sistema Integrado de Gestión Avanzada de Tele-Ictus (SIGAT), a semejanza de lo implantado en otros centros europeos (Figura 1). El objetivo principal es completar el diagnóstico de imagen, la exploración clínica mediante la escala NIHSS, y cualquier otro elemento diagnóstico o terapéutico de una estación periférica hospitalaria donde no haya especialistas de neurología durante las 24 horas por un hospital de referencia, donde sí hay neurólogos durante ese lapso. Asimismo, este sistema sirve de registro de datos. De esta forma se trata de actuar con la mayor rapidez en el diagnóstico y tratamiento más adecuado.

Hasta la fecha se llevaron a cabo en este proyecto las fases de análisis, diseño y construcción de la estación clínica de tele-ictus, así como su integración con los sistemas de información clínica existentes del hospital Virgen del Rocío y de los Servicios Centrales del Servicio Andaluz de Salud. Actualmente, durante el presente año, se está implantando esta estación clínica en tres hospitales piloto del área sanitaria del entorno (hospitales de Osuna, de Río Tinto y San Juan de Dios del Aljarafe), con referencia al hospital central Virgen del Rocío. La financiación del proyecto corre a cargo de fondos europeos (FEDER) para el desarrollo, así como de becas específicas de la comunidad para este tipo de trabajos.

En una fase más avanzada, la expectativa está en el análisis de resultado de este estudio piloto, con la intención, a corto plazo, de implantarlo en toda la red hospitalaria de Andalucía.

**Medidas de información a la población.** La educación a la población sobre los hábitos de vida y la alimentación es la mejor forma de prevención de la enfermedad vascular, de eficacia similar para el ataque cerebral y cardíaco, y constituye la base fundamental de los programas públicos de salud de cada país o comunidad. Junto a ello, la educación sobre prevención es la mejor forma, a largo plazo, de preparar a la población contra el aumento significativo que se espera de este azote en la próxima década.

El grupo central de trabajo PLACA consideró las siguientes líneas estratégicas: aumentar la información sobre la importancia del ACA como emergencia sanitaria y educar en las medidas de prevención, y la información adecuada del plan de actuación ante la presentación de casos. Esta estrategia, en dos apartados que se complementan, está diseñada más para asegurar los planes de organización y coordinación asistencial con mayor implantación en el sistema sanitario que para crear expectativas

que no pudiesen ser satisfechas con calidad a la demanda generada. El plan de información, prevención y medidas de actuación a gran escala está previsto para 2009. Para ello se están preparando tres niveles de actuación: información escrita en trípticos y folletos explicativos, campaña de divulgación en medios audiovisuales –radio y televisión autonómica– y realización de un video con medidas de prevención de actuación urgente, que incluye aspectos formativos.

Los objetivos y la estrategia de divulgación se presentan en la Tabla 2.

**Implantación del código ictus y fibrinólisis**

En los últimos tres años, en los casos de ictus isquémico, se llevó a cabo un incremento significativo de los tratamientos trombolíticos con rt-PA en nuestros hospitales. Ello se debe en buena medida a dos hechos: el proyecto PLACA y, también, a la participación de varios hospitales andaluces en el estudio SITS MOST. Un incremento significativo de la terapia trombolítica en los hospitales se tiene previsto en los próximos años según se refiere en la Tabla 3.

**Discusión**

El mayor logro del proyecto PLACA en nuestra comunidad ha sido transformar el ACA en una emergencia médica similar a un síndrome coronario agudo. Para ello, la implicación de nuestro sistema de salud pública ha sido clave y se ha constituido como un elemento importante, aunque no exclusivo, en la organización y coordinación de los esfuerzos, económicos, multidisciplinarios y multiprofesionales requeridos para mejorar la atención del paciente con ACA. Desde nuestro punto de vista, es difícil conseguir este objetivo, y más aún acortar los tiempos de respuesta con los avances que se produzcan en este campo, sin la participación activa de los sistemas públicos de salud para buscar las alternativas más viables. No obstante lo logrado, queda mucho por realizar en este apartado, y es uno de los desafíos a encarar, puesto que la toma de conciencia sobre el carácter de emergencia del ACA es asimétrica. Posiblemente, es más elevada en el medio urbano que en el rural y mayor entre los profesionales que en la población general. Asimismo, existen diferencias en la atención urgente del ACA que dependen de la especialidad del médico.

El segundo beneficio alcanzado, consecuencia de lo anterior, ha sido la introducción del código ictus en todo el sistema de

Figura 1. Enfoque técnico.



a.	<b>Target (público objetivo)</b> El público objetivo de esta campaña es toda la población andaluza mayor de 40 años. El target está disperso en toda la región andaluza, por lo que analizamos la eficacia de los medios de difusión regional.
b.	<b>Objetivos</b> Los objetivos de esta campaña serán llegar al 100% de la población objetivo, de forma que al menos el 65% de la población tenga un mínimo de 7 oportunidades de ver o escuchar el mensaje de la campaña, superando así el umbral que garantiza la comprensión del mensaje que se pretende difundir.
c.	<b>Estrategia de difusión</b> Utilización de la TV como medio principal, ya que reúne todas las características necesarias según los objetivos de comunicación y de marketing. Utilización de la radio como medio de apoyo, aportando intensidad a la campaña y facilitando el recuerdo del mensaje: ganar tiempo como factor determinante para evitar mayores secuelas ante un ictus y adónde acudir (061-hospital). Concentración de impactos en el tiempo; con ello conseguiremos que la saturación de publicidad no interrumpa la comprensión del mensaje, así como la garantía de asentamiento de éste en la mente del usuario.

Tabla 2. Objetivos y estrategia de divulgación a la población.

Hospitales (n = 29)	2005-6	2007-Jul 08	2009 (previsión)	2010 (previsión)
Porcentaje de implantación. Código ictus	27%	55%	85%	100%
Número de casos FI	123	362	12%	15%

**Tabla 3.** Evolución de la activación del código ictus y porcentaje de trombólisis hospitalaria en Andalucía.

salud. Al igual que en otras comunidades españolas, en nuestra región se demostró que existe una eficacia progresiva en la mejora de la atención del ACA con la activación del código ictus, con resultados similares al entorno europeo.<sup>12</sup> Este aumento de la activación del código ictus, contemplado en el proyecto PLACA, ayudó a incrementar la terapia trombolítica en las áreas de urgencias o de cuidados críticos, que en los dos próximos años esperamos se sitúen en valores cercanos a los estándares óptimos. Este hecho es importante dada la evidencia acumulada sobre el beneficio de esta terapéutica, evaluando la relación años de vida conseguidos/calidad de vida. Los dos escollos para la ampliación de la FI serían el elevado costo del rt-PA y el corto período de ventana. En cuanto al primero, los estudios de rentabilidad realizados en diferentes países<sup>1</sup> señalan que no existe un incremento significativo del gasto con la utilización de los recursos disponibles. Por lo tanto se trata, teniendo en cuenta las limitaciones de los estudios farmacoeconómicos, de un procedimiento rentable, dado el bajo número de pacientes necesarios a tratar para conseguir un efecto positivo (NNT 1/7) y el ahorro producido al disminuir la tasa de dependencia. En relación con el segundo escollo, la ampliación del período de

eficacia y seguridad en la administración del rt-PA a cuatro horas y media supondrá una posibilidad de ampliar el número de pacientes a tratar.

En tercer lugar, se está consiguiendo otro elemento clave considerado en la iniciativa PLACA, el incremento de los programas de prevención e información a la población dentro de los planes de salud de cada región sanitaria.<sup>6</sup> Como fue puesto de relieve, la inversión que obtiene auténticamente el máximo beneficio son los programas de formación profesional, información a familiares y divulgación de las medidas preventivas.<sup>16</sup>

No obstante lo conseguido, quedan objetivos por cubrir que fundamentan las razones para continuar en la misma línea estratégica. Estos, ya enunciados, serán continuar la implantación progresiva de la activación del código ictus, con respuesta hospitalaria en las distintas áreas sanitarias de la comunidad andaluza; aumentar el porcentaje de FI en los pacientes elegibles para ello mediante programas de información continua multimedia a la población, mejor entrenamiento y capacitación de los profesionales y ampliación del uso de la telemedicina en las áreas donde no se disponga de neurólogos durante 24 horas; implantar un registro continuo del ACA donde se recoja de forma lineal todo el proceso ictus, para valorar los puntos débiles y las oportunidades de mejoras. Finalmente, el incremento en los programas de prevención seguirá siendo el objetivo clave para seguir avanzando en una mejor atención de este problema de salud.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Segunda edición, ampliada y corregida 14/10/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011

## Bibliografía

- Patel A, Knapp M, Perez I, Evans A, Kalra L. Alternative strategies for stroke care: cost-effectiveness and cost-utility analyses from a prospective randomized controlled trial. *Stroke* 35 (1):196-203, 2004.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease. Task Force on the European Society of Cardiology On Cardiovascular disease mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 18:1231-1248, 1997.
- Olalla MT, Medrano MJ, Sierra MMJ, Almazán J. Mortalidad por enfermedad cerebrovascular en España. *Rev Neurol* 29:872-878, 1999.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease. Task Force on the European Society of Cardiology On Cardiovascular disease mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 18:1231-1248, 1997.
- Olalla MT, Medrano MJ, Sierra MMJ, Almazán J. Mortalidad por enfermedad cerebrovascular en España. *Rev Neurol* 29:872-878, 1999.
- Alvarez-Sabín J, Alonso de Leciana M, Gállego J y cols. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología* 21(10):717-726, 2006.
- Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grond M, SITS-MOST investigators et al. Trombólisis con alteplasa en el tratamiento del ictus isquémico agudo en el "Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Monitoring Study (SITS-MOST): estudio observacional. *Lancet* 369:275-82, 2007.
- Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Sacco RL, Schwamm LH. Update to the AHA/ASA Recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 39:1647-1652, 2008.
- Zarza B, Alonso de Leciana A, García Barragán N, Díaz Sánchez M, López Sendón JL, Cruz Culebras A, Masjuán J. Influencia de la curva de aprendizaje y del código ictus extrahospitalario en el tratamiento trombolítico del ictus agudo. *Neurología* 23(6):349-355, 2008.
- Estella A, Sainz de Baranda A, Moreno E, et al. Alteplase for acute ischemic stroke: 2 years in a community hospital without previous experience in stroke thrombolysis. *Critical Care* 12(Suppl.2):P127, 2008.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, and others for the ECASS investigator. *N Engl J Med* 359:1317-29, 2008.
- Huertas R, Quintana Díaz M, Arenillas J y col. Beneficios clínicos de la implantación de un sistema de atención especializada y urgente del ictus. *Med Clin* 122(14):528-53, 2004.
- Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *European Heart Journal Advance Access*. Published online on February 5, 2008.
- Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K. Do stroke units save lives? *Lancet* 342:395, 1993.
- Murillo Cabezas F, Jiménez Hernández MD. Grupo PLACA. Iniciativa multidisciplinaria par la mejora de la atención en el ataque cerebrovascular (ictus) en Andalucía: proyecto PLACA. *Rev Clin Esp* 5:226-229, 2005.
- Pérez Torres I, Rodríguez Zarallo A, Jiménez Hernández D, Murillo Cabezas F. Activación de un sistema operativo sanitario en Andalucía en los casos de ictus: Código Ictus. II International Conference HESCUAEP. Sevilla 25-26 Abril 2006.



## C - Comentarios Clínicos acerca de las Micobacteriosis Pulmonares



### Domingo Palmero

Médico de Planta Tisiopneumología, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J Muñiz, Profesor Titular de Neumonología, Tuberculosis, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/autorb.php/113409](http://www.siicsalud.com/dato/autorb.php/113409)



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

*Pulmonary mycobacterioses are diseases caused by environmental mycobacteria with chronic evolution and clinically resembling tuberculosis. We analyzed a series of 26 cases treated at the Hospital F. J. Muñiz, with an average age of 59.2 years, 73.1% female and 80.1% of cases belonging to medium or high socioeconomic status. Pre-existent conditions were found in 88.5% of cases (previous tuberculosis, COPD, silicosis, gastro-esophageal reflux). From the radiological point of view there were nodules, bronchiectasis, and small cavities in 14 cases and extensive cavitary bilateral lesions in 12. The higher frequency of MAC (Mycobacterium avium complex) as a pathogen is highlighted and also the better outcome of patients with lower pulmonary compromise and those affected by M. avium compared to other mycobacteria. The drugs used in the treatment were clarithromycin or azithromycin, associated to ethambutol. The overall cure rate was low (57.7%), but it was higher in cases caused by M. avium (86.7%).*

Las micobacteriosis pulmonares son afecciones provocadas por micobacterias ambientales, de evolución crónica y clínicamente similares a la tuberculosis. Se analiza una serie de 26 casos asistidos en el Hospital Muñiz de la ciudad de Buenos Aires, con una edad promedio de 59.2 años, 73.1% de sexo femenino y 80.1% de los casos de nivel socioeconómico mediano a alto. Se hallaron enfermedades predisponentes en el 88.5% de los casos (tuberculosis previa, EPOC, silicosis, reflujo gastroesofágico). Desde el punto de vista radiológico se observaron nódulos, bronquiectasias y cavidades pequeñas en 14 casos y lesiones bilaterales cavitarias extensas en 12. Se destacó la mayor frecuencia de *Mycobacterium avium* complex como patógeno, la mejor evolución de los pacientes con menor compromiso pulmonar y la de los afectados por *M. avium* en relación con otras micobacterias. Los fármacos más utilizados en el tratamiento fueron claritromicina y azitromicina, asociados a etambutol. La proporción global de curaciones fue baja (57.7%), pero superior en los casos provocados por *M. avium* (86.7%).

### Introducción

Las micobacterias ambientales (MA) o no tuberculosas (anti-guamente denominadas "atípicas") son organismos ubicuos, ampliamente difundidos en el suelo y el agua. La exposición al medio se considera la fuente de infección humana. Existen en la actualidad más de 140 especies de MA, de las cuales no menos de 40 se asocian a patología pulmonar; tradicionalmente (clasificación de Runyon) han sido caracterizadas como micobacterias de crecimiento lento (en más de 7 días) y de crecimiento rápido (en menos de 7 días).<sup>1</sup>

Estudios de diferentes países y regiones muestran un incremento de la incidencia de micobacteriosis pulmonares (MP). Las causas de este aumento pueden relacionarse con la mejoría de las técnicas de identificación en el laboratorio, mayor conocimiento médico de las infecciones por MA, incremento de la población de inmunodeprimidos (receptores de trasplantes, terapias inmunodepresoras, VIH/sida) y posiblemente una mayor exposición ambiental. En general, su incremento se asocia a la disminución

de la incidencia de tuberculosis pulmonar.<sup>2</sup> Un capítulo aparte lo constituyó el fuerte impacto de la micobacteriosis diseminada en pacientes con enfermedad por VIH/sida con bajos recuentos de CD4+ en la era previa a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La incidencia de micobacteriosis diseminada en esta población disminuye marcadamente en la medida que se expande el uso de la TARGA.<sup>3</sup>

La infección pulmonar por MA en pacientes VIH negativos constituye un desafío al médico tratante por la frecuencia relativamente baja de esta enfermedad y las dificultades diagnósticas y terapéuticas que plantea.

El objetivo de este trabajo es describir las características y la evolución de los pacientes VIH negativos con diagnóstico comprobado de MP asistidos en el Consultorio de Enfermedades Micobacterianas del Hospital F. J. Muñiz, de la ciudad de Buenos Aires durante un quinquenio, así como efectuar una breve revisión del tema.

### Materiales y métodos

Se estudiaron retrospectivamente los pacientes VIH negativos (evaluados mediante ELISA) con diagnóstico bacteriológico de MP asistidos en un período de cinco años (2003-2007) en el Consultorio de Enfermedades Micobacterianas del Hospital Muñiz. Se describen sus características demográficas, enfermedades predisponentes, micobacterias involucradas, tratamiento y evolución.

El diagnóstico de MP se hizo de acuerdo con normas internacionales,<sup>1,2</sup> es decir dos o más cultivos de esputo positivos de la misma micobacteria, o un cultivo obtenido broncoscópicamente junto con manifestaciones radiológicas (patrón nodular, bronquiectasias, cavitación) y clínicas (tos y expectoración mucopurulenta especialmente matinal, síndrome de impregnación) compatibles.

El aislamiento de micobacterias se efectuó a partir del cultivo en medio de Lowenstein-Jensen en el Laboratorio A. Cetrángolo del Hospital F. J. Muñiz. En el Laboratorio de Micobacterias del ANLIS Carlos G. Malbrán se confirmó género y especie, además de pruebas de sensibilidad a drogas antimicobacterianas por métodos clásicos (CIM en medio líquido) e identificación genética (PRA: PCR restriction enzyme analysis).<sup>4,5</sup>

Los niveles socioeconómicos se describieron según Kotler<sup>6</sup> como alto (grupos ABC-1), medio (grupos C2 y C3) y bajo (grupos D y E).

Los cálculos estadísticos se efectuaron mediante el programa EpiInfo 3.5.1.

### Resultados

Fueron estudiados 26 pacientes ambulatorios de los cuales 19 eran de sexo femenino (73.1%) y 7 masculino (26.9%), con una edad promedio de 59.2 años (DE = 12.9). Su lugar habitual de residencia era: ciudad de Buenos Aires (n = 9), conurbano bonaerense (n = 12), interior del país (n = 5). El nivel socioeconómico fue alto en 7 pacientes; medio en 14 y bajo en 6.

Se identificaron enfermedades predisponentes en 23 casos (88.5%), las cuales fueron: tuberculosis previa (n = 14), EPOC

(n = 9), silicosis (n = 3), reflujo gastroesofágico (n = 2).

Respecto de las micobacterias identificadas, en 20 pacientes (76.9%) se aisló *Mycobacterium avium* complex (MAC), diferenciado en 17 *M. avium* y 3 *M. intracellulare*; en 5 se aislaron micobacterias de crecimiento rápido (2 *M. fortuitum*, 2 *M. abscessus*, 1 *M. chelonae*) y en un caso, *M. simiae*.

El patrón radiológico más frecuente fue el cavitario unilateral o bilateral, con destrucción parenquimatosa extensa en 12 casos; en 14 pacientes se observó compromiso pulmonar moderado (bronquiectasias, patrón nodular, cavitaciones menores de 4 cm, opacificación segmentaria o lobular).

El antibiograma de los MAC mostró sensibilidad a claritromicina en 18 casos (90%). Las drogas empleadas para el tratamiento de la infección por MAC fueron claritromicina o azitromicina, etambutol, fluoroquinolonas y amikacina. En los resistentes a claritromicina se reemplazó por rifampicina (no se dispone de rifabutina en Argentina). La duración del tratamiento de los casos curados fue de 18 a 24 meses (según la extensión radiológica y la respuesta del paciente). El criterio para el alta fue obtener por lo menos 5 cultivos negativos espaciados en el tiempo durante el último año de tratamiento.<sup>1</sup>

En las micobacterias de crecimiento rápido se indicó por vía oral trimetoprima-sulfametoxazol (TMS), claritromicina, doxiciclina (en dos casos) y fluoroquinolona (ciprofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina). Se adicionó amikacina, ceftiofina o imipenem cuando pudo administrarse ambulatoriamente o por hospital de día. La duración del tratamiento de las micobacterias de

crecimiento rápido (en los dos casos curados) fue de 12 meses, con cultivos negativos en la segunda mitad del tratamiento y al alta.

El caso afectado por *M. simiae* (crecimiento lento) fue tratado con claritromicina, doxiciclina, TMS y amikacina, sin respuesta terapéutica.

En la Tabla 1 se describe la evolución de los pacientes en relación con el agente etiológico, además del grado de compromiso pulmonar.

En la Tabla 2 se compara la evolución de los pacientes afectados por *M. avium* con el resto de las micobacterias.

En la Tabla 3 se compara la evolución de los pacientes según el grado de afección pulmonar por la enfermedad micobacteriana.

Las Figuras 1 a 4 muestran distintos aspectos radiológicos de los pacientes estudiados.

## Discusión

Las MA son organismos ubicuos, aislables de suelos y aguas que pueden provocar en el hombre las denominadas micobacteriosis, con afección de distintos órganos (ganglios cervicales, piel y pulmones son los más frecuentes) y formas diseminadas en pacientes inmunodeprimidos. No se demostró la transmisión interhumana, la exposición al ambiente (de allí su denominación de micobacterias ambientales) se considera la fuente de infección. Las MA suelen tener gran capacidad de persistencia por formar biopelículas en sistemas fluidos, no las destruye la cloración ni la ozonización del agua potable y las de crecimiento rápido suelen ser resistentes a los desinfectantes.<sup>7</sup>

A nivel pulmonar se identificaron más de 40 especies de MA (se enumeran en la Tabla 4, tomada de<sup>2</sup>) que pueden causar enfermedad similar a la tuberculosis en pacientes con condiciones subyacentes como bronquiectasias, enfermedad pulmonar

**Tabla 1.** Evolución de los 26 pacientes con micobacteriosis pulmonar, su relación con micobacterias causales y compromiso pulmonar.

Evolución	N (%)	Micobacterias	Afectación pulmonar*	
			Extensa	Moderada
Curados	15 (57.7)	13 <i>M. avium</i> , 1 <i>M. intracellulare</i> , 1 <i>M. chelonae</i>	3	12
Cronificados**	5 (19.2)	2 <i>M. abscessus</i> , 1 <i>M. avium</i> , 1 <i>M. intracellulare</i> , 1 <i>M. fortuitum</i>	5	0
Fallecidos	2 (7.7)	1 <i>M. simiae</i> y 1 <i>M. intracellulare</i>	2	0
Perdidos	4 (15.4)	3 <i>M. avium</i> , 1 <i>M. fortuitum</i>	2	2
Total	26		12	14

\*Extensa: patrón cavitario-destrutivo bilateral; Moderada: lesiones unilaterales o bilaterales (opacificación nodular, lobular o segmentaria, bronquiectasias), cavidades unilaterales menores de 4 cm. \*\*Persistencia de cultivos positivos luego de 24 o 12 meses de tratamiento (para MA de crecimiento lento o MA de crecimiento rápido, respectivamente).

**Tabla 2.** Evolución de los 22 pacientes que completaron el tratamiento según agente etiológico (*M. avium* vs el resto de las micobacterias).

Pacientes	<i>M. avium</i>	Otras MA
Curados	13 (86.7%)	2 (13.3%)
Cronificados o fallecidos	1 (14.3%)	6 (85.7%)
Total	14	8

Valor de p para los porcentajes (prueba exacta de Fisher) < 0.0001.

**Tabla 3.** Evolución de los 22 pacientes que completaron el tratamiento, según afección pulmonar.

Pacientes	Extensa	Moderada
Curados	3	12
Cronificados o fallecidos	7	0
Total	10	12

Valor de p (prueba exacta de Fisher) = 0.0007.

**Tabla 4.** Micobacterias ambientales de crecimiento lento y rápido asociadas con enfermedad pulmonar humana.<sup>2</sup>

Micobacterias ambientales de crecimiento lento	Micobacterias ambientales de crecimiento rápido
<i>M. arupense</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. alvei</i>
<i>M. avium</i>	<i>M. boenickei</i>
<i>M. branderi</i>	<i>M. bollettii</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. brumae</i>
<i>M. chimaera</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. florentinum</i>	<i>M. confluentis</i>
<i>M. heckeshornense</i>	<i>M. elephantis</i>
<i>M. interjectum</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. intermedium</i>	<i>M. goodii</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. holsaticum</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. mageritense</i>
<i>M. kubicae</i>	<i>M. massiliense</i>
<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. mucogenicum</i>
<i>M. malmoense</i>	<i>M. peregrinum</i>
<i>M. palustre</i>	<i>M. phocaicum</i>
<i>M. saskatchewanense</i>	<i>M. septicum</i>
<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. thermoresistibile</i>
<i>M. shimodei</i>	
<i>M. simiae</i>	
<i>M. szulgai</i>	
<i>M. triplex</i>	
<i>M. xenopi</i>	

obstructiva crónica, neuconiosis o lesiones granulomatosas residuales producidas por TB y micosis. A partir de la década de 1980 se identificaron otros grupos susceptibles a las MP, como personas de edad mediana no fumadores y sin lesiones pulmonares preexistentes (síndrome de lady Windermere: compromiso del lóbulo medio o llingula con bronquiectasias fibronodulares en ancianas<sup>8</sup>); personas con defectos genéticos de la inmunidad mediada por células que determinan anomalías del eje interleuquina 12-interferón gamma, ciertos alelos del sistema HLA; mutaciones en el regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística y polimorfismos del transportador soluble 11A1 (de la NRAMP-1 o proteína del macrófago asociada a la resistencia natural), del receptor de la vitamina D y del receptor tipo *tol* 2.<sup>9,10</sup>

En la serie estudiada, la mayor parte de los pacientes presentaron condiciones predisponentes, entre las que predominaban las secuelas de la tuberculosis y, a continuación, la EPOC.

El complejo MAC es el patógeno más frecuentemente aislado de las MP (más del 50% de los casos), es resistente a la cloración y al calentamiento del agua y se puede aislar del agua potable de la canilla, máquinas de hielo, piletas de natación y saunas. También ha sido identificado como agente de neumonitis por hipersensibilidad (tipo pulmón del granjero).

La incidencia real de micobacteriosis se desconoce, solamente se dispone de estudios aislados, principalmente de los países desarrollados. Por ejemplo, Marrás y col.<sup>11</sup> estimaron en Ontario, Canadá, que la incidencia varió entre 9.1/100 000 habitantes en 1997 a 14.1/100 000 en 2003. Estas tasas superan la de TB, que por otra parte disminuyó en el mismo período.

En Argentina, las MA identificadas en el Laboratorio de Micobacterias del ANLIS Malbrán representan alrededor del 1% de los casos de TB del país (Dra. Lucía Barrera, comunicación personal). En general se estima que su incidencia crece, especialmente en los países desarrollados, en proporción a la disminución de la TB y al incremento de métodos diagnósticos de laboratorio más rápidos y precisos (identificación genética).

Entre los aspectos demográficos de los pacientes asistidos en el Hospital Muñiz es curiosa la divergencia de la condición socioeconómica de estos casos de micobacteriosis (media o alta en el 80%) respecto de los de TB y TB/HIV que se asisten habitualmente que es una población pauperizada con fuertes carencias económicas. Una especulación al respecto podría ser la menor incidencia de TB en los sectores de mejor poder adquisitivo, lo que favorecería la tendencia hacia las micobacteriosis, como se observa en países desarrollados.

Las formas de presentación pulmonar más frecuentes son:<sup>7,12</sup> cavitaria, similar a la tuberculosis, que requiere la identificación de la especie para el diagnóstico; bronquiectásica: con presencia de



Figura 1. TC tórax: pequeña lesión cavitaria en lóbulo superior derecho, bronquiectasias, imágenes de árbol en brote (*Mycobacterium avium*).

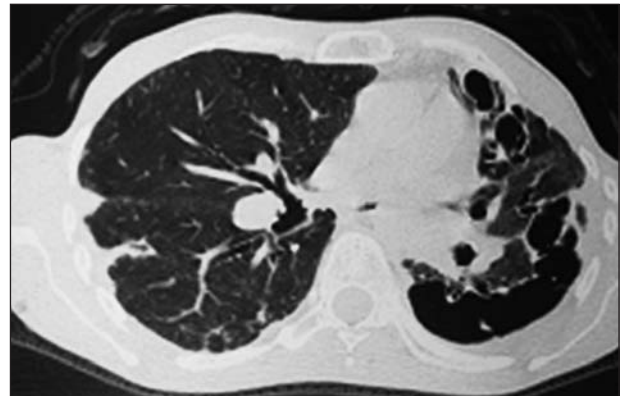


Figura 3. TC tórax: extenso compromiso cavitario del pulmón izquierdo, con bronquiectasias e imágenes nodulares en pulmón derecho (*Mycobacterium fortuitum*).



Figura 2. Rx tórax: compromiso de la llingula (*Mycobacterium avium*).



Figura 4. Rx tórax: imágenes cavitarias bilaterales, con ensanchamiento mediastínico por megaesófago chagásico (*M. abscessus*).

nódulos, imágenes de "árbol en brote" y bronquiectasias cilíndricas y fibronodulares (las bronquiectasias son un factor predisponente y consecuencia de la infección del parénquima pulmonar por MA, especialmente el MAC), y neumonitis por hipersensibilidad (se describieron más de 50 casos en el mundo, con presencia de opacidades nodulares en vidrio esmerilado y atrapamiento aéreo).

En la serie de casos comunicada se observaron formas cavitarias con extensa destrucción parenquimatosa, aunque predominó el compromiso pulmonar moderado con bronquiectasias, imágenes nodulares y cavidades menores de 4 cm de diámetro. Lamentablemente, en algunos pacientes (12 de esta serie) se diagnosticó la MP tardíamente, presentándose con formas pulmonares avanzadas, dado que en Argentina no se utiliza de rutina el cultivo de las baciloscopias positivas (excepto en instituciones de referencia, como el Hospital Muñiz) y la sospecha diagnóstica surge del fracaso terapéutico de una presunta TB. La evolución de los casos de esta serie estuvo relacionada con la presentación radiológica: se observó una diferencia significativa de curaciones entre las formas moderadas, en comparación con cronificación o muerte en las avanzadas.

El diagnóstico de una MP parte de aspectos clínicos como la tos productiva con expectoración abundante (especialmente matinal por las bronquiectasias), en ocasiones febrícula o fiebre vespertina y adelgazamiento. Además de las afecciones predisponentes ya descritas, suele ser característico el hábito leptosómico de los pacientes,<sup>1,13</sup> presentando en ocasiones deformidades de la pared torácica. Las imágenes radiológicas más frecuentes, especialmente asociadas a baciloscopia positiva, sugieren TB y es necesario contar con cultivo en medio sólido o líquido para obtener crecimiento micobacteriano y poder efectuar su identificación por pruebas bioquímicas o métodos genéticos. En la actualidad existen distintos métodos basados en sondas de ADN asociadas a una PCR previa que permiten identificar género y especie de las MA más frecuentes en patología humana. También puede utilizarse la cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC).<sup>13</sup> A partir de muestras de esputo es necesario contar con por lo menos dos aislamientos de la misma micobacteria; por el contrario, un aislamiento obtenido por vía endoscópica o punciones se considera suficiente recurso diagnóstico.<sup>1,2,3,13</sup> Las pruebas de sensibilidad a drogas antimicobacterianas tienen una utilidad restringida en MA, considerándose de mayor concordancia con la clínica la resistencia a claritromicina en el MAC, a rifampicina en *M. kansasii* y *M. xenopi* y a varios antibióticos utilizados en bacterias comunes para las de crecimiento rápido (amikacina, cefoxitina, imipenem, doxiciclina, TMS, fluoroquinolonas, linezolid, tigeciclina).<sup>1,3</sup> El 76.9% de los casos de esta serie fueron identificados como provocados por el MAC, que fue sensible en el 90% de ellos a claritromicina.

El tratamiento de la MA más frecuente en patología humana, que es el MAC, se hace combinando claritromicina o azitromicina con etambutol y rifabutin.<sup>1,2,6,13</sup> En nuestro medio, al no disponerse de rifabutin, es reemplazada por una fluoroquinolona (en la actualidad levofloxacina o moxifloxacina) y en casos con gran extensión radiológica (o formas diseminadas en VIH/sida) se agrega amikacina inyectable durante los primeros dos meses del tratamiento. La duración del tratamiento varía entre 18 y 24 meses, con buena respuesta terapéutica, especialmente en *M. avium*. En la serie estudiada *M. intracellulare* no respondió tan bien al tratamiento, so logró la curación en uno de tres casos. La respuesta terapéutica de los pacientes afectados por otras micobacterias fue inferior. La infección por *M. simiae* (crecimiento lento) no responde habitualmente al tratamiento antibiótico, por lo que su pronóstico es grave.<sup>14</sup> En este caso particular, cronificado y luego fallecido por una neumonía grave adquirida en la comunidad, se indicó claritromicina, doxiciclina, TMS y amikacina.

La evolución de los 26 pacientes implicó la curación del 57.7% de los casos, un porcentaje muy lejano del que es de esperar en TB pansensible (superior al 95%) y más similar al de la TBMDR (resistente a múltiples drogas) en el hospital Muñiz (cercano al 60%).<sup>15</sup> El pronóstico varió según la MA: el 86.7% de los curados fueron casos provocados por *M. avium*, mientras que para el resto de las MA aisladas (*M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* y *M. simiae*) se cronificaron o fallecieron el 85.7%.

## Conclusiones

La incidencia de MP en nuestro medio es baja en relación con la TB. El médico debe estar advertido de su existencia, sospechar la posibilidad de MP ante una "TB" con baciloscopia positiva que no responde al tratamiento (en caso de no haberse efectuado el cultivo e identificación de especie micobacteriana), especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente. La MP pulmonar más frecuente y de mejor respuesta terapéutica en nuestra serie fue la provocada por el MAC. Un diagnóstico bacteriológico precoz con menor compromiso pulmonar también se relaciona con una mejor evolución de los pacientes. Las pautas terapéuticas son diferentes a las de la TB y los macrólidos como claritromicina y azitromicina (siempre asociados a etambutol) son los fármacos de elección para el tratamiento de la infección por MAC.

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Recepción: 24/06/2010 - Aprobación: 27/10/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011

## Bibliografía

- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175:367-416, 2007.
- Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 14:665-71, 2010.
- Corti M, Palmero D. *Mycobacterium avium complex* infection in HIV/AIDS patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 351-63, 2008.
- Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 31:175-8, 1993.
- CLSI susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard. CLSI (NCCLS) document M24-A CLSI, Wayne, Pa, EE.UU., 2003.
- Kotler P. Social marketing. Ed. The Free Press, New York, 1989.
- Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest* 129:1653-72, 2006.
- Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest* 101:1605-9, 1992.
- Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Thorax* 31:1322-33, 2008.
- Ryu YJ, Kim EJ, Lee SH et al. Impaired expression of Toll-like receptor 2 in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Resp J* 30:736-42, 2007.
- Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario 1997-2003. *Thorax* 8:661-6, 2007.
- Martínez S, McAdams PH, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Am J Radiol* 189:177-86, 2007.
- Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest* 133:243-51, 2008.
- Barrera L, Palmero D, Paul R, López B. Enfermedad por *Mycobacterium simiae* y "*Mycobacterium sherrisii*" en la Argentina. *Medicina* (Buenos Aires), aceptado para publicación, 2010.
- Palmero D, Ambroggi M, Brea A et al. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* 8:778-84, 2004.



## Caso clínico

www.siicsalud.com/main/expinv.htm

Esta sección incluye descripciones 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.

# D - Síndrome Nefrótico Familiar: Presentación de 12 Casos y Revisión de la Literatura



**Miguel Liern**

Médico Pediatra y Nefrólogo Infantil, Servicio de Nefrología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

### Introducción

El síndrome nefrótico constituye una causa frecuente de nefropatía infantil. Aproximadamente el 80% de los niños que responden al tratamiento con corticoides por lo general tienen un cuadro histológico denominado de cambios mínimos; el 20% restante corresponde a hialinosis focal y segmentaria (HFS) o a proliferación mesangial difusa, muchas veces resistentes a los tratamientos habituales.<sup>1</sup>

El cuadro clínico predominante se caracteriza por edemas de diferente magnitud, proteinuria mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/hora, hipoalbuminemia (menor de 2 g/ml) e hipercolesterolemia. Entre las formas familiares se describe una presentación autosómica dominante (AD) y otra autosómica recesiva (AR) con patrones evolutivos generalmente distintos.<sup>2</sup>

La forma AR es la más frecuente, afecta con preferencia a niños, tiene diferentes grados de expresión fenotípica y suele progresar rápidamente hacia la insuficiencia renal crónica (IRC).<sup>3,4</sup> Por su parte, la forma AD es inicialmente menos grave y su evolución hacia la IRC es más lenta.<sup>3</sup> En ambos casos predomina la HFS.

Entre los pacientes con enfermedad AR se han informado también formas corticosensibles, de buen pronóstico y no relacionadas genéticamente con el grupo corticorresistente.

Independientemente de su linaje genético, la respuesta al tratamiento y su caracterización histológica contribuyen a establecer el pronóstico de la enfermedad.<sup>5</sup>

### Pacientes y métodos

Este es un estudio descriptivo de una serie de casos de 12 pacientes (6 pares de hermanos) no consanguíneos con una media de edad de 7 años y 8 meses (2-16 años), 3 mujeres.

Cinco de estos pares de hermanos carecían de antecedentes familiares de nefropatías; el último par presentaba el antecedente materno de IRC terminal secundaria a síndrome nefrótico corticorresistente.

Todos los casos se caracterizaron por la presencia de proteinuria mayor de 40 mg/m<sup>2</sup>/hora, con hipoalbuminemia menor de 2 g/dl e hipercolesterolemia en 2 o más miembros de una familia afectada en 1 o más generaciones.

Consideramos herencia AD cuando hay miembros de una misma familia afectados en 2 o más generaciones y AR cuando únicamente son afectados familiares de una generación.<sup>3</sup>

Todos los pacientes recibieron 48 mg/m<sup>2</sup>/día de metilprednisona durante 6 semanas y luego 32 mg/m<sup>2</sup>/día cada 48 horas durante otras 6 semanas. Se consideró remisión el descenso de la proteinuria a 4 mg/m<sup>2</sup>/hora o menos, con normalización de la albuminemia y del colesterol sérico de acuerdo con los percentilos para sexo y edad. En aquellos que no se

**Tabla 1.** Descripción de los pacientes estudiados.

Sexo	Edad de inicio	Diagnóstico clínico	Diagnóstico histológico	Evolución actual	Último control (años)
Femenino	4 años	SNCR	HFS	IRCT	13
Masculino	2 años	SNCR	HFS	IRCT	10
Masculino	1 año	SNCS	No	Remisión	2
Femenino	1 año	SNCS	No	Remisión	3
Masculino	2 años	SNCS	No	Remisión	3
Femenino	3 años	SNCR	HFS	Remisión (*)	4
Masculino	2 años	SNCR	HFS	IRCT	14
Masculino	1 año	SNCS	No	Remisión	2
Masculino	2 años	SNCS	No	Remisión	4
Masculino	2 años	SNCS	No	Remisión	4
Masculino	7 años	SNCD	No	Remisión	13
Femenino	9 años	SNCD	PM	Remisión	16

SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente; SNCD: síndrome nefrótico corticodependiente; SNCS: síndrome nefrótico corticosensible; HFS: hialinosis focal y segmentaria; PM: proliferación mesangial; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal. (\*)Remitió con ciclofosfamida.

logró la remisión se utilizó ciclofosfamida 2 mg/kg/día durante 12 semanas y ciclosporina 150 mg/m<sup>2</sup>/día.

Se les realizó biopsia renal a 5 pacientes; 4 con síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) y uno con síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD).

Clasificamos el daño histológico renal con un puntaje de 0 a 3 acorde con la siguiente escala: ausente, leve, moderada y grave para la esclerosis glomerular, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular, considerando el valor mayor o igual a 6 como un índice de riesgo y de potencial menor respuesta al tratamiento.

De los 12 pacientes controlados: 1 par de hermanos evolucionó hacia la IRC, en 3 pares se logró la remisión (1 paciente con ciclofosfamida), en tanto que otro par de hermanos mostró diferente evolución clínica (1 alcanzó la remisión y el otro evolucionó a IRC); finalmente, los últimos dos hermanos estudiados presentaron SNCD.

La HFS fue la presentación histológica en 4 de los 5 pacientes sometidos a biopsia y la proliferación mesangial difusa se observó en uno de los 2 últimos hermanos ingresados, a quien se le realizó biopsia.

La media del puntaje de daño histológico en los 3 pacientes que evolucionaron hacia la IRC fue de 7, en tanto que en los 9 pacientes restantes fue de 4.

En ninguno de los niños fue posible investigar el linaje genético.

El caso clínico continúa en [www.siicsalud.com/dato/casiic.php/112830](http://www.siicsalud.com/dato/casiic.php/112830)

## Red Científica Iberoamericana (*RedCIbe*)

La Red Científica Iberoamericana (RedCIbe) difunde avances médicos y sanitarios de América Latina, España y Portugal, mediante la edición de informes territoriales o especializados que contribuyen a la comunicación responsable de acontecimientos que fomentan el progreso de las ciencias médicas de la región.

## E - Papel de los Probióticos en el Desarrollo de la Inmunotolerancia

### Carolina Gómez-Llorente

Investigadora, Dpto. Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigaciones Biomédicas, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Granada, España

La Dra Gómez-Llorente describe para SIIC su investigación publicada en la revista *Proceedings of the Nutrition Society* 69(3):381-389. El texto completo del trabajo puede solicitarse al editor o consultarse en la Biblioteca Biomédica SIIC.

La inmunotolerancia es el mecanismo por el cual el sistema inmunitario previene una autorreactividad patológica contra los antígenos propios, lo que impide que surjan enfermedades autoinmunes.

La mayoría de los patógenos ingresan al organismo a través de las mucosas, por ejemplo el intestino. Más aún, el sistema inmunitario intestinal es la parte más amplia y compleja del sistema inmunitario global. Además, se encuentra constantemente expuesto a antígenos provenientes de la dieta y del medio ambiente ya que el intestino humano adulto alberga una enorme cantidad de bacterias comensales. Tanto éstas como las no comensales tienen una capacidad similar de interactuar con el intestino. Se ha demostrado que la homeostasis intestinal está regulada por una interrelación entre los enterocitos y las células del sistema inmunitario, especialmente con las células dendríticas (CD).

El sistema inmunitario se puede dividir en innato y adaptativo. La respuesta adaptativa inmune depende de los linfocitos B y T, los cuales son específicos para cada antígeno en particular. En contraste, el sistema innato responde a estructuras comunes llamadas patrones moleculares asociados con los patógenos (PAMP), compartida por la gran mayoría de los patógenos. La respuesta primaria frente a los patógenos es desencadenada por los receptores reconocedores de patrones (PPR), los cuales se unen a los PAMP. Entre los PPR se incluyen los receptores tipo *toll* (*toll-like receptors* [TLR]), dominios de unión a oligonucleótidos (NOD), moléculas de adhesión y lectinas. Los TLR reconocen principalmente componentes microbianos específicos e inducen la producción de citoquinas *T helper* 1 (Th1), por medio de un proceso dependiente de la vía NF- $\kappa$ B.

Los TLR han sido implicados en la aparición de la respuesta de las células T reguladoras (Treg) y en la inmunotolerancia. Las bacterias comensales son importantes en la homeostasis

intestinal y parecen desempeñar un papel en la tolerancia temprana a antígenos foráneos. Añadir a los alimentos bacterias vivas probióticas capaces de colonizar el intestino podría también contribuir al desarrollo de la inmunotolerancia.

El concepto de que la microbiota intestinal puede ser positivamente modulada por la administración de bacterias fue propuesto por Metchnikoff en 1901. Los probióticos son microorganismos comensales vivos del tracto intestinal, y se definen como preparados de bacterias vivas con efectos sobre la salud clínicamente documentados en los seres humanos.

Hay pruebas que demuestran que los microorganismos probióticos inducen preferentemente células Th3/Treg y parecen inducir una respuesta antiinflamatoria, principalmente a través de una interacción con TLR9. Actualmente existe una mejor comprensión de cómo los microorganismos comensales/probióticos pueden crear un estado de tolerancia general mediada por la acción de los TLR sobre las CD. Es evidente que la señalización de TLR9 es esencial para mediar el efecto antiinflamatorio de los probióticos. Sin embargo, diferentes estudios han implicado a otros TLR, como los TLR3 y TLR7 en la tolerancia inducida por bacterias comensales/probióticas. Después de la activación por microorganismos comensales/probióticos, las CD inician una respuesta apropiada, como es la diferenciación de Th0 a Treg, que tiene un efecto inhibitorio sobre la respuesta inflamatoria de Th1, Th2 y Th17.

Los TLR en las CD también están implicados en la generación de la respuesta inmunitaria protectora contra los agentes patógenos inductores de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 12. Aunque hay evidencia sustancial de estudios *in vitro* y en animales que demuestra el potencial de los probióticos y una capacidad cepa-específica inmunomoduladora, los resultados de los ensayos de intervención humana han sido mucho menos convincentes. Posiblemente la composición de la microbiota intestinal varíe en un grado mucho mayor entre los seres humanos que entre los ratones mantenidos en el mismo ambiente y alimentados con la misma dieta. Las diferencias genéticas en la expresión de PPR y otros factores que contribuyen a la respuesta de señales bacterianas son también susceptibles de colaborar con la variabilidad en la respuesta al tratamiento probiótico. Por lo tanto, se requieren más investigaciones para estudiar los efectos que los probióticos ejercen sobre el sistema inmunitario en CD humanas, tanto en modelos con animales como en ensayos de intervención humana.

### Bibliografía

Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev* 8:411-420, 2008.

Dogi CA, Perdígón G. Importance of the hits specificity in the selection of probiotic bacteria. *J Dairy Res* 73:357-366, 2006.

West X, Malinin N, Merkulova A et al. Oxidative stress induces angiogenesis by activating TLR2 with novel endogenous ligands. *Nature* 467:972-976, 2010.

Coombes JL, Powrie F. Dendritic cells in intestinal immune regulation. *Immunology* 8:435-446, 2008.

Rimoldi M, Chieppa M, Larghi P, et al. Monocyte-derived dendritic cells activated by bacteria or by bacteria-stimulated epithelial cells are functionally different. *Blood* 16:2818-2826, 2010.

Liu G, Zhao Y. Toll-like receptors and immune regulation: their direct and indirect modulation on regulatory CD+CD25+T cells. *Immunology* 122:149-156, 2007.

Dogi CA, Maldonado Galdeano C, Perdígón G. Gut immune stimulation by non pathogenic Gram(+) and Gram(-) bacteria. Comparison with a probiotic strain. *Cytokine* 41:223-231, 2008.

Rachmilewits D, Katatura K, Karmeli F et al. Toll-like receptor 9 signalling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 126:520-528, 2004.

Ghadimi D, De Vrese M, Heller KJ et al. Effect of natural commensal-origin DNA on toll-like receptor 9 (TLR9) signalling cascade, chemokine IL-8 expression, and barrier integrity of polarized intestinal epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis* doi: 10.1002/ibd.21057, 2009.

Hall JA, Bouladoux N, Sun CM et al. Commensal DNA limits regulatory T cell conversion and is a natural adjuvant of intestinal immune responses. *Immunity* 29:637-649, 2008.

Vinderola G, Matar C, Perdígón G. Role of the epithelial cells in the immune effects mediated by Gram-positive probiotic bacteria. Involvement of Toll-like receptors. *Clin Diagn Immunol* 12:1075-1084, 2005.

Grabig A, Padlik D, Gutz C et al. Escherichia coli strain Nissle 1917 ameliorates experimental colitis via toll-like receptor 2- and toll-like receptor 4-dependent pathways. *Infect Immun* 74:4075-4082, 2006.

Hoarau C, Lagaraine C, Martin I et al. Supernatant of *Bifidobacterium breve* induces dendritic cell maturation, activation, and survival through a Toll-like receptor pathway. *J Allergy Clin Immunol* 117:696-702, 2006.

## F - Curvas de Ganancia de Peso en Embarazadas Argentinas Sanas

Elvira Beatriz Calvo

Médica, Dirección Nacional de Maternidad e Infancia  
Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, Argentina

La Dra Calvo describe para SIIC su investigación publicada en la revista *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 22(1):36-42. El texto completo del trabajo puede solicitarse al editor o consultarse en la Biblioteca Biomédica SIIC.

La importancia de evaluar el estado nutricional de la embarazada se relaciona no sólo con su propia salud, sino también con la promoción de un adecuado peso del recién nacido.

En la práctica clínica se utilizan habitualmente gráficas o tablas que permiten controlar si el aumento de peso de una mujer a lo largo de su embarazo es apropiado. No existe un consenso acerca de un instrumento único recomendable en todo el mundo, y algunos de los que se utilizan en América latina fueron desarrollados hace dos o tres décadas, cuando las recomendaciones de ganancia de peso durante el embarazo eran restrictivas y no tenían en cuenta el estado nutricional inicial.

El objetivo de este estudio fue crear curvas de referencia de la ganancia de peso y del índice de masa corporal (IMC) en embarazadas adultas sanas de Argentina.

Se estudió una cohorte de 1 439 embarazadas sanas captadas entre mayo de 2005 y diciembre de 2006 en consultorios de atención prenatal de 7 diferentes áreas urbanas de Argentina; el 56% de la población se atendía en el sector público y, el 44%, en el sector privado y de obras sociales. Para participar de este estudio, previo consentimiento informado, las mujeres debían tener entre 19 y 49 años de edad, entre 0 y 5 hijos, embarazos de feto único, sin enfermedades concomitantes, no fumar (o fumar menos de 5 cigarrillos por día), no tomar alcohol (o consumir menos de 20 g/día) y haber realizado el primer control antes de las 12 semanas de embarazo.

En la primera visita se evaluaron las condiciones socioeconómicas mediante un cuestionario, se realizó la historia clínica, se determinó la edad gestacional por FUM, y se midió la talla y el peso con instrumentos y técnicas estandarizadas. Los controles de peso se repitieron cada 4 semanas hasta el último control prenatal. Se calculó el IMC en cada control. Los datos de los recién nacidos se obtuvieron de las historias clínicas neonatales.

Las curvas de incremento de peso y de IMC para la edad gestacional fueron elaboradas para las mujeres que tuvieron hijos con peso normal al nacer (entre 2 500 y 4 000 gramos), con el método LMS. Este resume las distribuciones por tres curvas que representan la mediana, el coeficiente de variación y la curtosis y permite un ajustado suavizamiento de las curvas de percentiles.

Completaron el seguimiento hasta el parto 1 090 mujeres (76%). En relación con las que no cumplieron el número suficiente de controles no hubo diferencias significativas en cuanto a edad, ingresos familiares, talla o IMC inicial.

Las mujeres de esta muestra, procedentes de 7 provincias, tenían una media de edad de  $27 \pm 6$  años, una talla media de  $159 \pm 7$  cm, un peso pregestacional de  $60.1 \pm 12.5$  kg, y una edad gestacional promedio al momento de la captación de  $10.2 \pm 2.3$  semanas. Un 57% de mujeres estaba por encima de la línea de pobreza, el nivel de escolaridad fue principalmente secundario (incompleto 23%, completo 37%) y universitario (25%), y el 42% trabajaba fuera del hogar. Sólo 10.8% fumaban (menos de 5 cigarrillos/día) y 7.3% consumían alcohol (menos de 20 g de etanol/día).

El aumento promedio de peso a lo largo del embarazo fue de  $11.9 \pm 4.4$  kg. Solamente el grupo que comenzó el embarazo en la categoría nutricional de obesidad (IMC > 29) presentó un aumento de peso significativamente menor (10.3 kg) que las

embarazadas de bajo peso, normales o con sobrepeso, cuyos aumentos promedio estuvieron entre 12.2 y 12.1 kg.

Los recién nacidos presentaron un peso al nacer promedio de  $3\,237 \pm 490$  g, por lo que el 96.2% fueron de peso adecuado a la edad gestacional. Un 5.05% presentó un peso inferior a 2 500 gramos y un 4.7%, un peso superior a 4 000 gramos; ambos grupos fueron excluidos al construirse las curvas. El peso al nacer estuvo positivamente asociado con el IMC materno pregestacional y con el aumento total de peso durante el embarazo (R2 ajustado = 0.133;  $p = 0.0001$ ).

Para la construcción de las curvas de peso/edad gestacional y de IMC/edad gestacional se utilizaron los datos de 7 095 controles prenatales en 984 mujeres que tuvieron hijos con peso al nacer entre 2 500 y 4 000 g.

Para seleccionar los límites en los valores de IMC a lo largo del embarazo que mejor predicen el peso normal al nacer, se utilizó una muestra auxiliar de 560 historias clínicas de control prenatal provenientes de las mismas 7 áreas geográficas, aunque de diferentes centros de atención. Los datos de IMC fueron convertidos a puntaje Z usando los valores de LMS generados en el estudio. Mediante curvas de ROC se determinó que los límites de  $\pm 1$  desvío estándar (DE) en el IMC tenían adecuada especificidad (84.2% y 84.9%) y sensibilidad similar a otros instrumentos de evaluación del estado nutricional materno (37.4% y 40.3%) para -1 DE y +1 DE, respectivamente, para la predicción de peso al nacer bajo y alto.

En definitiva, para la evaluación del estado nutricional en los controles prenatales se propone el uso de las curvas de IMC/edad gestacional considerando las categorías de bajo peso para las mujeres que se encuentren por debajo de -1 DE, IMC normal entre -1 y +1 DE, sobrepeso entre +1 y +2 DE, y obesidad por encima de +2 DE.

El control de la ganancia de peso durante el embarazo es un componente importante del control prenatal y en los últimos años se ha generado un particular interés por el desarrollo de instrumentos apropiados para este propósito.

Este estudio presenta una nueva gráfica de IMC para la edad gestacional basada en el seguimiento longitudinal de una cohorte de 1 090 mujeres. Su relevancia se asocia con el adecuado tamaño muestral, la amplia representación geográfica del país, el diseño longitudinal, que incluye los parámetros de los recién nacidos como criterio funcional, y la utilización de una metodología analítica moderna. Entre los instrumentos de este tipo que se han estado utilizando en países de América latina se encuentra la gráfica de Rosso-Mardones, desarrollada en Chile en 1987 y usada también en Argentina, Brasil, Ecuador, Panamá y Uruguay. Posteriormente, Atalah y col., de la Universidad de Chile, generaron una nueva propuesta que fue adoptada por el programa de control prenatal en su país. Las recomendaciones de ganancia de peso en el embarazo propuestas por el Instituto de Medicina (IOM) de los EE.UU. son otro instrumento usado internacionalmente. Sin embargo, han surgido algunos cuestionamientos a estas guías que, por no presentar una forma gráfica, son poco utilizadas en la práctica clínica. Recientemente, Grandi y col. presentaron un estudio longitudinal con 243 embarazadas de la ciudad de Buenos Aires, con resultados similares al presente.

El patrón de ganancia de peso observado en nuestra población es similar al que describen otras publicaciones, con bajas velocidades en las primeras semanas de gestación, una aceleración entre las semanas 20 y 24 y una desaceleración hacia el final del embarazo.

**Bibliografía completa disponible en** [www.siic.salud.com/dato/crosiic.php/130292](http://www.siic.salud.com/dato/crosiic.php/130292)



Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
Trabajos Distinguidos  
de Clínica Médica



Ingresa a

[www.siicsalud.com/pdf/td\\_clinica\\_medica.pdf](http://www.siicsalud.com/pdf/td_clinica_medica.pdf)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

Actualícese en castellano,  
con artículos originales  
e informes seleccionados por expertos  
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



# Informes seleccionados

Trabajos seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## 1 - Destacan la Sensibilidad de la Ecoendoscopia para la Detección de Metástasis Ganglionares Mediastinales

Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos; Ghent University Hospital, Gent, Bélgica

JAMA 304(20):2245-2252, Nov 2010

La estadificación del mediastino permite decidir si el paciente con cáncer pulmonar será sometido a cirugía.

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de cáncer en todo el mundo y también la de mortalidad por esta enfermedad. La estadificación clínica dirige la terapéutica y posee valor pronóstico. Las imágenes obtenidas por tomografía computarizada (TAC) permiten valorar el tamaño tumoral, mientras que la tomografía por emisión de positrones (TEP) se emplea para detectar la presencia de metástasis. En los pacientes que carecen de metástasis la evaluación del compromiso de los ganglios mediastinales es decisiva para la estrategia terapéutica. La cirugía es el tratamiento de elección para los pacientes sin compromiso ganglionar mediastinal, en tanto que las terapias combinadas se emplean en aquellos con ganglios positivos.

Para detectar el compromiso mediastinal se emplean la TAC y la TEP, que en caso de resultar positivas deben confirmarse por métodos histológicos. Tradicionalmente, esto se realizaba por mediastinoscopia, procedimiento que posee una sensibilidad del 78%.

Las metástasis ganglionares mediastinales pueden no detectarse en hasta un 28% de los casos, por lo que estos pacientes serán sometidos a toracotomías innecesarias.

La evaluación de los ganglios mediastinales también puede realizarse mediante ecografía transesofágica con punción por aspiración con aguja fina (ET-PAAF) o por ecografía transbronquial con examen endobronquial (ET-EE). Estos dos métodos combinados permiten alcanzar casi todas las estaciones ganglionares con una sensibilidad del 93%. La ecoendoscopia permite disminuir la necesidad de una estadificación quirúrgica hasta en las dos terceras partes de los pacientes, y también de las toracotomías innecesarias.

El objetivo de este trabajo consistió en evaluar dos estrategias diferentes para estadificar el compromiso ganglionar mediastinal.

### Pacientes y métodos

Se realizó un ensayo controlado, aleatorizado y multicéntrico en 241 pacientes con cáncer pulmonar resecable y con indicación de estadificación intraoperatoria de diferentes instituciones de Bélgica, Reino Unido y los Países Bajos. Fueron excluidos los pacientes

con metástasis a distancia, enfermedad irresecable y aquellos con tumores periféricos pequeños en los que la TEP resultó negativa; tampoco fueron incluidos los pacientes con otros tumores concurrentes, contraindicaciones para la ecografía transesofágica o para la ecografía endobronquial, embarazadas o sujetos que no fueran capaces para dar el consentimiento.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos: unos de ellos fue sometido a ecoendoscopia (que combinó ET-PAAF y ET-EE) y, el otro, fue estadificado mediante mediastinoscopia.

En todos los ganglios en los que surgieran sospechas se realizaron biopsias mediante una punción dirigida con aguja 22G y ubicados de acuerdo con la clasificación de Mountain-Dresler. Todos los individuos libres de compromiso ganglionar mediastinal fueron sometidos a toracotomía.

El criterio principal de valoración fue la sensibilidad para detectar la presencia de ganglios mediastinales homolaterales o contralaterales a la lesión, en tanto que los criterios secundarios de valoración fueron el índice de toracotomías innecesarias, las que se definieron como toracotomías de exploración y aquellas que encontraron el compromiso tumoral en el mediastino, el índice de complicaciones atribuibles al procedimiento de estadificación, la detección de enfermedad localmente avanzada, el índice de mediastinoscopias evitadas por la ecoendoscopia, el índice de detección de ganglios por ecoendoscopia frente a la mediastinoscopia y, finalmente, la variación interobservador.

Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

### Resultados

Los dos grupos de estudio eran clínicamente homogéneos. Ciento veintitrés pacientes fueron estadificados mediante ecoendoscopia, mientras que 118 fueron evaluados por mediastinoscopia. Del primer grupo, 65 luego fueron sometidos a mediastinoscopia. Este procedimiento permitió hallar ganglios metastásicos en 41 oportunidades (35%; intervalo de confianza del 95% [IC]: 27-44%) frente a 56 casos mediante la ecoendoscopia (46%; IC: 37-54%) y en el 62% de los individuos que luego fueron sometidos a la ecoendoscopia (50%; IC: 42-59%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La sensibilidad de la mediastinoscopia fue del 79% (41/52; IC: 66-88%) frente a un 85% de la ecoendoscopia (56/66; IC: 74-92%;  $p = 0.47$ ) y 94% de la mediastinoscopia luego de la ecoendoscopia (62/66; IC: 85-98%;  $p = 0.02$ ). Veintiún sujetos fueron sometidos a toracotomías innecesarias (18%; IC: 12-26%) en el grupo estadificado mediante mediastinoscopia frente a 9 del grupo evaluado por

ecoendoscopia (7%; IC: 4-13%); esto resultó estadísticamente significativo ( $p = 0.02$ ).

En el 6% de los pacientes sometidos a mediastinoscopia y en el 1% de aquellos evaluados por ecoendoscopia aparecieron complicaciones ( $p = 0.03$ ).

No obstante, los autores señalan que en 5 de los 6 casos que presentaron complicaciones luego de la mediastinoscopia éstas aparecieron en el grupo en el que este procedimiento se efectuó luego de la ecoendoscopia.

### Discusión y conclusiones

Los investigadores afirman que la estadificación ganglionar mediastinal con la ecoendoscopia mejora significativamente la detección de metástasis ganglionares y disminuye el índice de toracotomías innecesarias a menos de la mitad en comparación con la mediastinoscopia en pacientes con cáncer de pulmón resecable. Este beneficio no está asociado con mayor índice de complicaciones. Así, consideran que tanto la TAC como la TEP carecen de la sensibilidad y la especificidad para confirmar o descartar la presencia de metástasis ganglionares y, por ello, se indica la estadificación por métodos biopsicos en esta población.

La importancia de esta metodología de estadificación combinada radica en evitar la realización de toracotomías innecesarias y, debido a que estos métodos pueden alcanzar casi todas las estaciones ganglionares, la ecoendoscopia que combina la evaluación transesofágica y transbronquial parece la mejor alternativa frente a la mediastinoscopia. Asimismo, los pacientes prefieren esta modalidad ya que no requiere de anestesia general, lo que también disminuye el costo.

Previamente se ha demostrado que la combinación entre la ecografía transbronquial y la mediastinoscopia alcanzó una sensibilidad del 93%, con la que pudo reducirse la realización de toracotomías innecesarias en 1 de cada 6 pacientes. En este trabajo, se evitó realizar una toracotomía innecesaria en 1 de cada 7 pacientes. Los autores consideran que ya que la ET accede a los mismos ganglios que la mediastinoscopia, debería combinarse con la ecografía transbronquial para lograr una estadificación histológica completa del mediastino.

Un estudio de observación en pacientes con diagnóstico presuntivo de cáncer pulmonar en el que se obtuvo una sensibilidad del 93% y un valor predictivo negativo del 97% señaló este hallazgo. No obstante, los expertos advierten de la presencia de sesgo en la selección y en la ausencia de un grupo control en el que la estadificación se realizara mediante los métodos tradicionales.

Los autores señalan que el empleo de un ensayo aleatorizado en una población extensa y bien definida garantiza la validez

de los resultados. Las muestras obtenidas por ecoendoscopia incluso pueden ser sometidas a análisis molecular.

Debido a que la sensibilidad de la ecoendoscopia fue similar a la de la mediastinoscopia y que se asocia con menor tasa de complicaciones, los investigadores consideran que este método debería ser la primera etapa para valorar el compromiso ganglionar mediastinal; además, cuestionan si todos los pacientes que obtienen un resultado negativo en la ecoendoscopia deben ser evaluados por mediastinoscopia.

Los autores advierten las limitaciones de este trabajo: en primer lugar, se realizó en instituciones especializadas, lo que dificulta la posibilidad de aplicarse en otras entidades, aunque los métodos de ecoendoscopia hayan sido incorporados a las normas de la estadificación del cáncer del pulmón. En segundo lugar, señalan que no existe una definición acerca de la toracotomía innecesaria, si bien el índice hallado es similar al de otras publicaciones.

Los autores concluyen que en los pacientes con diagnóstico presuntivo de cáncer pulmonar de células no pequeñas la estadificación mediante ET-PAAF y mediastinoscopia es superior frente a esta última técnica sola, dado que posee mayor sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares mediastinales y requiere escasas toracotomías innecesarias.



[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120784](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120784)

## 2 - Utilidad de la Citología y la Adenosín Deaminasa para el Diagnóstico Etiológico del Derrame Pleural

R. G. Kar Medical College, Calcuta, India

*Lung India* 27(4):202-204, Oct 2010

*La combinación del examen citológico del líquido con el análisis histológico de la biopsia resultan eficaces para el diagnóstico de la mayor parte de los casos de derrame pleural.*

La citología del líquido pleural, la biopsia y la determinación de los niveles de adenosín deaminasa (ADA) constituyen métodos que permiten el diagnóstico de la causa de un derrame pleural en la mayor parte de los casos.

El derrame pleural es el signo más frecuente de enfermedad de la pleura. Sin embargo, la diferenciación entre los derrames pleurales de origen tuberculoso y aquellos de causa neoplásica no siempre es posible con los métodos convencionales de estudio bioquímico y citológico, en especial en ausencia de los medios técnicos adecuados para llevar a cabo una toracoscopia.

En este contexto se presentan los resultados de un estudio en el cual participaron 72 pacientes con derrame pleural en un hospital de alta complejidad en Calcuta. En estos individuos se efectuaron estudios radiológicos, bioquímicos (determinación de proteínas, lactato deshidrogenasa, ADA), citológicos (recuento celular e identificación de

células neoplásicas) y microbiológicos (tinción de Ziehl-Nielsen). Se llevaron a cabo también biopsias pleurales obtenidas por vía percutánea con la utilización de agujas de Abram. No se incluyeron cultivos para la detección de micobacterias como consecuencia de la falta de disponibilidad de métodos de cultivo rápido. Se definió en forma inicial como umbral diagnóstico para la tuberculosis un valor de ADA > 40 U/l en el líquido pleural.

### Resultados

Según mencionan los expertos, la mayor parte de los pacientes eran de sexo masculino, con una media de edad superior a los 60 años. Destacan que el 71.4% de los derrames pleurales de origen tuberculoso confirmados por examen histológico se asociaron con dolor torácico, disnea, tos seca y fiebre. En aquellos de causa neoplásica, la fiebre y la tos fueron los síntomas de mayor prevalencia.

Por otra parte, se señala que en el 86.1% de los casos (n = 62) se obtuvo tejido pleural con la realización de la biopsia percutánea. En este subgrupo de enfermos se confirmaron 20 casos de tuberculosis (27.7%) y 24 casos de neoplasias malignas (33.4%). Cuando se correlacionaron los resultados histopatológicos compatibles con tuberculosis con los niveles de ADA en el líquido pleural, se observó que 9 individuos presentaban concentraciones de entre 40 y 69 U/l. En los 13 sujetos en los cuales se documentaron niveles superiores a 70 U/l, se confirmaron 11 casos de tuberculosis, mientras que no se obtuvo tejido pleural en las biopsias de los 2 enfermos restantes. Como contrapartida, ninguno de los pacientes con tuberculosis confirmada por evaluación histopatológica presentó cifras de ADA por debajo de 40 U/l.

En otro orden, se diagnosticó la presencia de neoplasia maligna en un total de 38 individuos, correspondientes a 24 casos confirmados por histología y a otros 14 que fueron diagnosticados por examen citológico. Mientras tanto, de los 22 sujetos con tuberculosis, se destaca que 20 casos fueron confirmados por examen histopatológico, mientras que los 2 restantes correspondían a pacientes con niveles pleurales de ADA por encima de 70 U/l.

### Discusión y conclusiones

De este modo, la mayor parte de los casos de derrame pleural diagnosticados en este centro de alta complejidad se atribuyeron a enfermedades neoplásicas o bien a tuberculosis. Los investigadores aseguran que, en aquellas instituciones en las cuales no se dispone de equipos para la realización de una toracoscopia, la combinación del examen citológico del líquido con el análisis histológico de la biopsia resultan eficaces para el diagnóstico de la mayoría de los casos de derrame pleural. Asimismo, una concentración de ADA por encima de 70 U/l puede considerarse como un marcador de la presencia de tuberculosis, mientras que los niveles inferiores a 40 U/l se asocian con la exclusión de este diagnóstico etiológico.



[www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/119544](http://www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/119544)

## 3 - Importancia del Diagnóstico Diferencial de Infección por Hantavirus en Presencia de Fiebre y Plaquetopenia

University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Alemania; University of Luebeck, Alemania

*Mayo Clinic Proceedings* 85(11):1016-1020, Nov 2010

*Se recomienda la consideración de la infección por hantavirus entre los diagnósticos diferenciales de los pacientes con fiebre y trombocitopenia.*

En las regiones endémicas, la infección por hantavirus debe considerarse un diagnóstico diferencial en los individuos que presentan fiebre asociada con trombocitopenia. Por su parte, el descenso de los niveles circulantes de plaquetas es un hallazgo frecuente en los pacientes internados que puede relacionarse con numerosas afecciones.

La trombocitopenia se debe a la menor producción o al incremento de la destrucción de las plaquetas. Sus manifestaciones clínicas iniciales incluyen las petequias, la púrpura y la epistaxis, entre otras. Entre las causas de mayor destrucción de plaquetas se encuentran las infecciones virales, ciertas enfermedades del sistema inmunitario, las neoplasias hematológicas y algunos fármacos. Determinados agentes infecciosos, como el citomegalovirus, la variante H5N1 del virus de la influenza y el VIH pueden asociarse con la combinación de fiebre y de mecanismos de menor producción y mayor lisis plaquetaria. La infección por hantavirus es otro de los diagnósticos posibles en sujetos con fiebre y trombocitopenia. Si bien esta afección suele acompañarse de insuficiencia renal, los autores de este artículo presentan 3 casos clínicos en los cuales este proceso no se asoció con incremento de los niveles circulantes de creatinina.

### Casos clínicos

En este contexto, se presenta un primer caso en el que una mujer de 30 años fue internada por fiebre persistente relacionada con leucopenia y trombocitopenia, con altos niveles de lactato deshidrogenasa y proteína C-reactiva. Si bien estas manifestaciones se resolvieron de modo espontáneo, se obtuvieron resultados positivos en la investigación serológica para el virus Puumala (VP).

En un segundo paciente de 42 años, internado por fiebre continua y elevada vinculada con diarrea acuosa, se reconoció el antecedente epidemiológico de viajes a España y Egipto. Además de trombocitopenia, se identificó la presencia de leucocitos circulantes anómalos, congestión pulmonar y ascitis, en asociación con adenopatías mesentéricas

Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
 autores, instituciones participantes, especialidades, palabras clave, agradecimientos, conflictos de interés, etc.



y retroperitoneales. Sin embargo, en el aspirado de médula ósea se descartaron las neoplasias hematológicas.

A pesar de un tratamiento empírico con antibióticos, se verificó la resolución espontánea posterior de la fiebre y las alteraciones bioquímicas, con la presencia de anticuerpos IgM e IgG positivos para el VP.

Una tercera paciente de 23 años fue internada por fiebre elevada asociada con escalofríos. Se identificaron petequias espontáneas en las extremidades y la presencia de trombocitopenia, con leucocituria y proteinuria. El cuadro clínico se resolvió de modo espontáneo, aunque se confirmaron niveles positivos de anticuerpos IgM e IgG para VP.

#### Discusión

Los hantavirus pueden provocar tanto fiebre hemorrágica con compromiso renal como un síndrome pulmonar. Si bien se ha reconocido su importancia como patógeno emergente, la pesquisa de estos agentes no es frecuente en las pruebas diagnósticas de rutina.

Los roedores son el principal reservorio del VP, una de las especies más importantes de hantavirus en Europa. De todos modos, se ha postulado que otros animales domésticos y salvajes pueden actuar como transportadores. La transmisión del virus se atribuye a la dispersión de partículas en aerosol y el tiempo de incubación se ha estimado en 2 a 4 semanas.

La infección por el VP se caracteriza por fiebre hemorrágica asociada con disfunción renal (nefropatía epidémica). La incidencia de trombocitopenia moderada a grave en estos pacientes es de hasta un 90%, mientras que la presencia de compromiso pulmonar puede provocar confusión en el diagnóstico, el cual se efectúa por la detección de anticuerpos específicos de tipo IgM.

En los pacientes con esta casuística, la infección por hantavirus no se incluyó entre los diagnósticos diferenciales iniciales debido a la ausencia de elevación de la creatinina plasmática. Sin embargo, es posible reconocer otras alteraciones en el examen de orina que sugieran nefritis intersticial o disfunción glomerular. La trombocitopenia en el contexto de la infección por VP parece asociarse con mecanismos inmunológicos.

En consecuencia, se recomienda la consideración de la infección por hantavirus entre los diagnósticos diferenciales de los pacientes con fiebre y trombocitopenia, aun en ausencia de signos de insuficiencia renal.



[www.siicsalud.com/dato/insic.php/119728](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/119728)

## 4 - Demuestran la Eficacia del Tratamiento Tripanocida en Pacientes Adultos con Enfermedad de Chagas Crónica

Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Salud(i)Ciencia 17(8):786-788, Sep 2010

*La terapia tripanocida específica en sujetos con enfermedad de Chagas crónica se asocia con elevados índices de seroconversión negativa persistente y con la reducción de la incidencia de cardiopatía chagásica crónica.*

La infección parasitaria por *Trypanosoma cruzi* es la causa de la enfermedad de Chagas, que es endémica en muchos países de América Latina. Esta afección se caracteriza por una etapa aguda, que se extiende por 30 a 60 días posteriores a la infección. Si bien esta fase se relaciona con escasa repercusión clínica y con bajos índices de mortalidad, los pacientes que superan este período sin recibir tratamiento ingresan a la denominada etapa crónica latente. Se estima que entre 8 a 10 millones de personas presentan esta variante de la enfermedad, cuya manifestación más importante es la miocardiopatía crónica, aunque se describen también otras anomalías como el megacolon o el megaesófago.

Entre las alteraciones cardíacas relacionadas con la enfermedad de Chagas se mencionan las alteraciones del sistema de conducción intraventricular, las arritmias ventriculares, la disfunción del nódulo sinusal, la cardiomegalia y los aneurismas ventriculares. Tanto la insuficiencia cardíaca como la muerte súbita se consideran las causas más frecuentes de mortalidad en estos pacientes. Sin embargo, los mecanismos asociados con la fisiopatogenia de la enfermedad de Chagas no se conocen con exactitud. Se han postulados distintas hipótesis, como la acción directa del parásito, la existencia de mecanismos autoinmunes o ambos. De acuerdo con las investigaciones más recientes, se hace hincapié en la relevancia de la presencia de *T. cruzi* y de la respuesta inmune inducida por el parásito en términos de las lesiones miocárdicas.

Sólo se dispone de dos medicamentos tripanocidas aprobados para el uso clínico (nifurtimox y benznidazol), que no resultan inocuos para los pacientes. Por otra parte, se han identificado cepas parasitarias resistentes. La eficacia de estas moléculas ha sido evaluada por diferentes autores, si bien los resultados dependen de factores como la edad, el área de procedencia de los pacientes, la dosis utilizada y el tiempo de administración del tratamiento. Se reconoce que ambos fármacos son eficaces en la mayor parte de los sujetos afectados durante la etapa aguda de la infección. De este modo, se indica terapia antiparasitaria específica en todos los casos de infección reciente por cualquiera de las vías de transmisión de forma independiente de la edad, así como en la infección congénita hasta la edad de 3 años. En estos casos es posible cumplir con los criterios establecidos de curación, que incluyen la eliminación de la parasitemia y de los anticuerpos contra *T. cruzi*.

De la misma manera, los individuos inmunocomprometidos con signos de reactivación de la infección deben recibir tratamiento antiparasitario. En un porcentaje superior al 50% de los pacientes pediátricos de hasta 14 años la serología de la infección crónica puede negativizarse a largo plazo cuando reciben terapia específica. En relación con los adultos con infección crónica, no se ha definido un consenso vinculado con la administración de este tratamiento, debido a la necesidad de seguimiento muy prolongado con el fin de evaluar la persistencia de anticuerpos y la lenta evolución de la miocardiopatía chagásica.

#### Resultados y discusión

En el presente análisis, los autores describen la actualización de los datos de un estudio no aleatorizado llevado a cabo en 2007, en el cual se mencionó que el 37% de los pacientes adultos con infección chagásica crónica asintomática, que habían recibido terapia específica, presentaron seroconversión negativa y persistente después de una media de 16 años. En el mismo ensayo, se verificó que las alteraciones electrocardiográficas características de la miocardiopatía chagásica persistían en el 3.7% de los sujetos tratados, en comparación con el 15.8% de los individuos infectados que no habían recibido antiparasitarios y permanecían con serología reactiva.

Se efectuó un control a los 3 años de la conclusión del estudio, con un promedio de seguimiento de 23 años. Se incluyeron 112 participantes asintomáticos residentes en Santa Fe (Argentina) con infección crónica, de los cuales 55 recibieron tripanocidas (8 a 10 mg/kg/día de nifurtimox durante 45 a 60 días [n = 27] o 5 mg/kg/día de benznidazol durante 30 días [n = 28]) y otros 57 no fueron tratados. Se dio prioridad para recibir terapia específica a los individuos con parasitemia demostrable mediante xenodiagnóstico.

Ambos grupos fueron similares en términos de la edad, el tiempo de seguimiento, las alteraciones electrocardiográficas y la presencia de enfermedades asociadas (hipertensión, diabetes, obesidad). No se describieron diferencias de significación estadística entre las dos cohortes en relación con la tolerabilidad. Se destaca que los estudios parasitológicos posteriores al tratamiento resultaron negativos en su totalidad, mientras que en los pacientes infectados no tratados la tasa de parasitemia se estimó en 26.5%. En otro orden, en los sujetos que recibieron tripanocidas se confirmó la negativización persistente de los anticuerpos contra *T. cruzi* en el 45.5% de los casos, mientras que un 23.6% presentó reducción significativa de los títulos. El 30.9% restante de estos pacientes continuó con serología reactiva. En cambio, en el grupo control, la determinación de anticuerpos se mantuvo positiva en la totalidad de los casos.

De acuerdo con un modelo de análisis de Kaplan-Meier, la probabilidad de seroconversión negativa para la cohorte tratada con antiparasitarios específicos fue de 46%, 55% y 39% en forma general o para las terapias específicas con nifurtimox o

Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
autores, instituciones  
participantes, especialidades,  
palabras clave, agradecimientos,  
conflictos de interés, etc.



benznidazol, en el mismo orden. En cambio, esta probabilidad fue nula en los individuos no tratados. En consecuencia, los índices de negativización de las pruebas serológicas de los pacientes tratados y de aquellos que no recibieron tratamiento fueron estadísticamente diferentes ( $p < 0.005$ ), pero no se registraron diferencias significativas entre los antiparasitarios utilizados ( $p = 0.7010$ ). Asimismo, no se identificaron diferencias entre el nifurtimox y el benznidazol en la mediana del tiempo de negativización (25 y 22 años, en el mismo orden;  $p = 0.11$ ). Por otra parte, mientras que el 17.54% de los sujetos no tratados presentó alteraciones electrocardiográficas, estas complicaciones sólo se describieron en el 3.64% de los individuos que recibieron terapia específica ( $p < 0.05$ ).

### Conclusiones

Pese a que se reconocen las limitaciones asociadas con el diseño no aleatorizado y con la cantidad reducida de participantes, en este estudio se destacan tanto el seguimiento prolongado como los beneficios del tratamiento tripanocida en pacientes con infección crónica. De esta manera, y en coincidencia con los resultados de otros ensayos clínicos y experimentales, los autores enfatizan en la relevancia de la persistencia de *T. cruzi* en la evolución de las lesiones cardíacas.



[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120988](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/120988)

## 5 - Describen un Tratamiento Combinado por Vía Oral para la Terapia de la Hepatitis C Crónica

Auckland Clinical Studies, Auckland, Nueva Zelanda; Alfred Hospital, Melbourne, Australia; Roche Palo Alto, Palo Alto, EE.UU.

**Lancet** 376:1467-1475, Oct 2010

*El inhibidor de la proteasa (danoprevir) con un inhibidor nucleosídico de la polimerasa (RG7128) parece representar una alternativa para un tratamiento seguro y eficaz de la hepatitis C crónica que no incluya el uso de interferón.*

La combinación de un inhibidor nucleosídico de la polimerasa con un inhibidor de la proteasa (como el danoprevir) podría constituir un esquema de tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C que no incluya el uso de interferón.

La hepatitis crónica por virus C se considera un grave problema de salud pública, dada su asociación con una alta incidencia de progresión a la cirrosis. Asimismo, representa una de las causas más frecuente de trasplante hepático. La alternativa terapéutica de primera elección es la asociación de interferón alfa pegilado por vía subcutánea y ribavirina administrada por vía oral. Sin embargo, esta estrategia se asocia con escasos índices de tolerabilidad. Por otra parte, se postula que algunos fármacos con efectos antivirales directos, como los inhibidores experimentales de la proteasa, podrían mejorar los resultados tanto en sujetos previamente tratados como en aquellos que no han recibido medicación con anterioridad.

En este contexto, los autores presentan las conclusiones del estudio INFORM-1 (*Interferon Free Regimen for the Management of HCV*), en el cual se administró un tratamiento combinado con RG7128 (un inhibidor nucleosídico de la polimerasa viral) y danoprevir. Participaron 88 sujetos con hepatitis C crónica provocada por el genotipo 1 del agente causal, que fueron divididos de modo aleatorio en 7 grupos en función del esquema de tratamiento indicado (500 o 1 000 mg de RG7128 en asociación con 100 o 200 mg cada 8 h, o bien 600 o 900 mg cada 12 h de danoprevir, o bien placebo). En los pacientes que no habían recibido terapia antiviral previa se permitió el potencial incremento de la dosis de los medicamentos. Se definió como criterio principal de valoración a las variaciones en la carga viral después de 13 días de tratamiento combinado.

### Resultados y discusión

Según mencionan los expertos, la mediana de la concentración de ARN viral descendió entre 3.7 y 5.2 unidades logarítmicas (UL) en los subgrupos de participantes que recibieron esquemas combinados de tratamiento, en comparación con lo descrito en el grupo placebo. Se destaca que el uso de dosis máximas de ambos medicamentos se correlacionó con una mediana de disminución de la carga viral de 5.1 UL en los individuos sin tratamiento previo, mientras que se estimó en 4.9 UL en aquellos que no habían experimentado respuesta terapéutica con un esquema convencional previo. Por otra parte, la asociación de danoprevir con RG7128 se asoció con un adecuado nivel de tolerabilidad. De acuerdo con los investigadores, no se reconocieron reacciones adversas graves clínicas o bioquímicas. Por otra parte, se describió una cinética viral bifásica, con una primera etapa inicial de rápida depuración de viriones libres sucedida de una segunda fase más lenta, correspondiente a la eliminación de los hepatocitos infectados. Estas características se asemejan a las observadas previamente con la combinación de terapia convencional y danoprevir, por lo cual se interpreta que es posible administrar un tratamiento en el cual no se incluya el uso de interferón.

### Conclusiones

Se recuerda que la administración de una monoterapia con antivirales directos en los pacientes con hepatitis C crónica se vincula con la rápida selección de variantes con menor susceptibilidad. Sin embargo, no se ha informado de la resistencia a los medicamentos nucleosídicos en modelo *in vivo*. La administración de un esquema con uno o más fármacos antivirales de acción directa con baja probabilidad de inducción de resistencia viral podría constituir una alternativa de gran importancia para el éxito de un tratamiento sin interferón. Así, la aplicabilidad de una terapéutica con antivirales administrados por vía oral representaría un cambio relevante en el enfoque de estos pacientes.



[www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/118941](http://www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/118941)

## 6 - Consumo de Frutas y Verduras y su Relación con la Incidencia de Diabetes Tipo 2

University of Leicester, Leicester, Reino Unido

**BMJ** 341(7772):543-543, Sep 2010

*Si bien la adopción de hábitos de vida más saludables parece ser recomendable para la prevención de la diabetes tipo 2, no se puede aseverar que la mayor ingesta de frutas y verduras sea un factor determinante.*

A partir de una revisión sistemática se pudo concluir que el aumento de la ingesta diaria de verduras de hojas verdes disminuiría el riesgo de desarrollar diabetes (DBT) tipo 2, aunque se necesitará continuar investigando para corroborar esta teoría.

### Investigaciones recientes

En la actualidad, la prevalencia de DBT a escala mundial es del 6.4%. Al considerar los datos de los últimos 20 años, se observa que la cantidad de personas afectadas se ha incrementado notablemente. Entre de los factores determinantes para la aparición de esta entidad se encuentra el hábito alimentario, que reviste una singular importancia ya que se trata de un factor potencialmente modificable. Estudios previos han investigado la influencia que ejercen los carbohidratos y los alimentos ricos en fibra; sin embargo, poco se ha podido concluir acerca del efecto que producen las frutas y las verduras. La tendencia actual para prevenir la DBT se inclina por la promoción de hábitos de vida saludables, entre los que se encuentran una alimentación rica en frutas y verduras. No obstante, una encuesta realizada en 2002 en el Reino Unido reveló que el 86% de las personas consumen menos de 5 frutas y verduras, cantidad mínima recomendada, mientras que el 62% consumen menos de 3 porciones.

Otras investigaciones sugieren que el consumo de frutas y verduras se asocia con un menor riesgo de padecer cáncer y enfermedades cardiovasculares. La DBT se vincula con las enfermedades cardiovasculares, independientemente de otros factores. Sin embargo, y a pesar de la extensa bibliografía al respecto, no existe información clara de que el mayor consumo de frutas y verduras pueda disminuir el riesgo de sufrir DBT. Los mecanismos mediante los cuales se produciría este efecto se basan en la teoría de que ciertos antioxidantes y fitoquímicos presentes en las frutas y verduras actuarían neutralizando los radicales libres existentes en el organismo, los cuales, aparentemente, se encuentran en las fases tempranas de varios padecimientos crónicos. En sujetos que tienen un hábito alimentario rico en frutas y verduras pudo observarse un mayor nivel sérico de carotenos y vitamina C; además, se describió una menor concentración de marcadores biológicos de estrés oxidativo.

### Revisión sistemática

Una revisión realizada en 2007 concluyó que el consumo de 3 o más raciones de frutas y verduras no se asoció con una reducción



sustancial del riesgo de padecer DBT. En esta oportunidad se llevó a cabo una revisión sistemática y metanálisis, para los cuales se utilizaron los registros bibliográficos de Medline, Embase, CINAHL, *British Nursing Index* y *Cochrane Library*. Fueron incluidos estudios de cohorte prospectivos, cuya variable principal fuera la incidencia de DBT y que analizaran de forma independiente el consumo de frutas y verduras.

Finalmente, se analizaron 6 estudios, de los cuales 4 proveyeron información específica acerca del efecto de las verduras de hojas verdes. Se ha demostrado que estas últimas disminuyen el riesgo de padecer DBT en un 14%. En cuanto a las frutas y verduras, consideradas como una variable global, no se encontró una influencia significativa en la aparición de DBT. La heterogeneidad entre los estudios genera cierta complicación en el análisis y la comparación. Hubo variaciones en los alimentos considerados, los tiempos de evaluación y los parámetros para determinar las raciones de consumo. La utilización de biomarcadores como variable de medición resulta ser más objetiva en comparación con la aplicación de cuestionarios, ya que estos dependen de la subjetividad de cada individuo.

### Conclusiones

Si bien la adopción de hábitos de vida más saludables parece ser recomendable para la prevención de la aparición de la DBT, no se puede aseverar que la mayor ingesta de frutas y verduras sea un factor determinante. Aparentemente, las verduras de hojas verdes podrían ser las de mayor beneficio, si bien se requieren nuevas investigaciones para confirmar esta suposición.



[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/118857](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/118857)

## 7 - Confirman la Eficacia y Seguridad del Abordaje Mixto de los Aneurismas Aórticos Toracoabdominales

Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japón; Morinomiya Hospital, Osaka, Japón

*European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 38(3):299-304, Sep 2010

*El abordaje quirúrgico mixto puede considerarse un tratamiento de elección para los aneurismas aórticos toracoabdominales en sujetos de alto riesgo.*

Los protocolos mixtos de reparación de los aneurismas aórticos toracoabdominales (AATA) se asocian con resultados satisfactorios, a pesar de que se advierte la necesidad de un seguimiento estricto cuando se efectúan procedimientos de *bypass* de arterias viscerales.

La terapia quirúrgica convencional de los AATA es compleja, con una

mortalidad perioperatoria que supera el 20% y la posibilidad de complicaciones posquirúrgicas graves que comprometen la calidad de vida de los pacientes afectados. En la actualidad, se dispone de estrategias de tratamiento endovascular, las cuales se vinculan con un menor nivel de invasividad y con una optimización de la calidad de vida, con una menor incidencia de complicaciones como la parapleja posoperatoria.

En este contexto, los autores describen un procedimiento mixto en el cual se combinan la reconstrucción quirúrgica y un componente endovascular amplio. A tal fin, llevaron a cabo una evaluación retrospectiva de 86 casos en los cuales se practicó la reparación intraoperatoria convencional de las ramas viscerales de la aorta y la resolución endovascular del aneurisma por vía femoral o por acceso a la arteria iliaca primitiva. Con el objetivo de evitar las lesiones secundarias de la médula espinal, la cirugía se acompañó con técnicas de drenaje de líquido cefalorraquídeo para mantener una presión local cercana a los 10 mm Hg. El promedio de la duración del procedimiento quirúrgico completo se estimó en 386 minutos y, en algunos casos, se optó por efectuar la inserción de la prótesis endovascular en un segundo tiempo inmediato.

### Resultados y discusión

De acuerdo con los expertos, la media de edad de la población fue de 71.6 años, con un predominio de sujetos de sexo masculino (62%). La prevalencia de enfermedad vascular degenerativa aórtica fue del 55%, mientras que la proporción de individuos con síndrome de Marfan se estimó en 31%. Una cantidad importante de pacientes presentaban comorbilidades relevantes, entre las que se destacan la enfermedad coronaria (25.6%), el antecedente de cirugía cardiovascular previa (33.7%) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (18.6%).

Por otra parte, no se describieron casos de parapleja posoperatoria o de migración de la prótesis endovascular durante el seguimiento de los pacientes. La tasa de letalidad a los 30 días alcanzó el 2.3% ( $n = 2$ , incluidos un caso de necrosis por obstrucción de la arteria mesentérica superior y una infección de la endoprótesis en el contexto de una fístula duodenal). La complicación más frecuente fue la fuga hemorrágica hacia el saco aneurismático (*endoleak*), con una incidencia del 10.5%. Los investigadores afirman que, después de una media de seguimiento de 88.5 meses, la tasa de supervivencia global se calculó en 94.8%, 85.8% y 66.6% a los 2, 5 y 10 años, en orden respectivo. Los autores atribuyen la adecuada permeabilidad de las endoprótesis, entre otros factores relevantes, a la utilización de injertos de forma cruzada para la realización del *bypass* a nivel de las arterias viscerales. Hacen hincapié en la utilidad de estas técnicas para evitar las complicaciones neurológicas graves en el período posoperatorio. En otro orden, la elección entre llevar a cabo el procedimiento convencional y la

inserción de la endoprótesis en un único tiempo quirúrgico o en 2 etapas inmediatas y sucesivas se fundamenta en cada caso individual y en función del potencial riesgo de ruptura y de complicaciones posoperatorias.

### Conclusiones

De este modo, sobre la base de los resultados verificados a corto plazo y durante el seguimiento, los expertos aseguran que el abordaje quirúrgico mixto es una estrategia que puede considerarse un tratamiento de elección para los AATA en sujetos de alto riesgo, con necesidad de un control adecuado de la reparación de las ramas viscerales.



[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/119053](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/119053)

## 8 - Recomiendan la Aplicación Profiláctica de la Vacuna contra el Papilomavirus Humano a Varones

H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, EE.UU.; University of California, San Francisco, EE.UU.;

*New England Journal of Medicine* 364(5):401-411, Feb 2011

*Estudio del efecto de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano en varones heterosexuales y homosexuales.*

Los autores de este trabajo sugieren que la administración profiláctica de la vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV) a los varones podría reducir la incidencia del condiloma acuminado.

El condiloma acuminado es la lesión más frecuentemente producida por el HPV. Es una afección asociada con morbilidad física y psicológica. Además, tiene una alta tasa de fracaso del tratamiento, y el costo económico de las recurrencias es alto. Su prevalencia es similar entre hombres y mujeres, aunque hay diferencias en la respuesta inmunitaria. Los varones tienen un menor grado de respuesta inmunitaria, por lo que la seropositividad es mucho mayor entre las mujeres que entre los hombres (17.9% contra 7.9%).

La vacuna tetravalente contra el HPV protege de la infección por los serotipos virales 6, 11, 16 y 18, y se cree que puede disminuir la incidencia de infección y enfermedad anogenital.

### Métodos

Para estudiar este aspecto, los investigadores diseñaron un ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado. Se seleccionaron 4 055 hombres heterosexuales u homosexuales de entre 16 y 26 años, y se excluyeron aquellos que tenían clínica compatible con lesiones genitales por otras causas diferentes del HPV o bien antecedentes de éstas.

Los participantes fueron separados en dos grupos. El grupo de intención de tratamiento estaba compuesto por hombres que podían ser seropositivos o seronegativos al inicio. En ellos, se comenzaron a contar los casos de HPV a

**Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):**  
 autores, instituciones participantes, especialidades, palabras clave, agradecimientos, conflictos de interés, etc.

partir del primer día de vacunación. El grupo por protocolo eran varones sin antecedentes de infección por HPV, con serología negativa el día 1 y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa desde el día 1 hasta el séptimo mes después de la primera inyección. Los casos comenzaron a contarse a partir del mes 7.

En cada grupo se distribuyó aleatoriamente la aplicación de vacuna contra el HPV o placebo. La vacuna contra el HPV se administró en tres dosis, el día 1, al segundo mes y al sexto mes. Se examinó la región anogenital de los participantes cuidadosamente el día 1, y luego en los meses 7, 12, 18, 24, 30 y 36. Se tomaron muestras del pene, del escroto y de las regiones perineal y perianal, y también muestras intraanales de los sujetos homosexuales, para efectuar estudios en busca de HPV. Además, se realizaron biopsias de todas las lesiones genitales externas que se consideraron posiblemente, probablemente o definitivamente causadas por el HPV, o de causa desconocida. Finalmente, se evaluaron todas las reacciones adversas graves informadas y que los expertos consideraron que podían haber sido causadas por la vacuna.

### Resultados y discusión

La seroconversión para los serotipos aportados por la vacuna ocurrió al menos en el 97.4% de los participantes. En el grupo con intención de tratamiento se observaron 36 lesiones genitales externas entre los hombres que recibieron la vacuna y 89 entre los que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna contra las lesiones por estos serotipos fue del 65.5%. No se observó protección contra las neoplasias perineales intraepiteliales (PIN). En el grupo por protocolo se detectaron 6 lesiones genitales externas entre los individuos que recibieron la vacuna y 36 entre los que no la recibieron. La eficacia contra las lesiones externas por los serotipos 6, 11, 16 y 18 fue del 90.4%. Dicha eficacia sólo fue significativa entre los sujetos heterosexuales, en quienes llegó al 92.4%. No se detectaron casos de PIN en el grupo vacunado, mientras que se dieron tres casos de PIN grado 1 en los sujetos que recibieron placebo.

La tasa de reacciones adversas fue similar entre los que recibieron la vacuna y los asignados al placebo. Los síntomas más frecuentemente referidos fueron dolor en el sitio de la inyección y aumento de la temperatura corporal.

### Conclusiones

Los autores sintetizan que la administración preventiva de la vacuna contra el HPV a los varones es eficaz para prevenir la aparición de lesiones genitales externas asociadas con los serotipos virales 6, 11, 16 y 18. En este trabajo se observó una eficacia del 65.5% en el grupo con intención de tratamiento y del 90.4% en el grupo por protocolo, por lo cual avalan su uso en esta población con fines profilácticos.

 [www.siicsalud.com/dato/insic.php/120809](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/120809)

## 9 - Describen la Mortalidad por Cáncer en Pacientes con Sida

National Institutes of Health, Rockville, EE.UU.

**Clinical Infectious Diseases** 51(8):957-962, Oct 2010

*La mortalidad por cáncer de los pacientes con sida se ha reducido por la terapia antirretroviral de gran actividad, pero las neoplasias representan una creciente proporción de los casos de letalidad en estos sujetos.*

La mortalidad asociada con el cáncer se ha reducido en el contexto de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Sin embargo, los mayores índices de supervivencia de los pacientes con sida se correlacionan con una proporción creciente de letalidad atribuida a enfermedades neoplásicas.

Se señala que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con un aumento en la incidencia de cáncer. Las formas avanzadas de la infección por VIH se vinculan con este mayor riesgo como consecuencia de la inmunosupresión y la mayor actividad de agentes oncogénicos, entre los que se destacan el virus de Epstein-Barr y el virus del papiloma humano (HPV). Entre las neoplasias definidas como marcadoras de sida se mencionan el sarcoma de Kaposi, el linfoma no Hodgkin y el carcinoma de cuello uterino. La administración de esquemas de tratamiento con TARGA ha provocado un importante descenso en las tasas de mortalidad relacionadas con el sida. Sin embargo, la evaluación de la letalidad por cáncer suele resultar compleja debido a la presencia habitual de numerosos factores de comorbilidad y a la variación de las tasas de mortalidad verificadas a lo largo de tiempo.

### Materiales y resultados

Los autores presentan los resultados de un análisis de los datos de una cohorte de 83 282 individuos con sida, sobre la base de la información provista por un registro estadounidense de cohortes obtenido a lo largo de 26 años. Se calcularon la tasa de mortalidad general y la atribuida a las enfermedades neoplásicas, con ajustes estadísticos para estimar las diferencias relacionadas para cada año.

Según manifiestan los expertos, la mortalidad global se redujo de 302 casos cada 1 000 personas al año durante la década de 1980 a 29 fallecimientos por cada 1 000 individuos al año desde el uso de la TARGA. Cuando se estimó la letalidad provocada por las neoplasias marcadoras de sida, los índices fueron de 2.95 muertes cada 1 000 sujetos anuales a 0.65 caso cada 1 000 enfermos al año. No obstante, los investigadores admiten un incremento relativo de la fracción de casos de mortalidad relacionada con esas neoplasias en comparación con las restantes causas de letalidad vinculadas con el sida (1.05% y 2.47% para los mismos períodos considerados). Esta correlación se verificó también para aquellos tumores no marcadores de la enfermedad, dado que, si bien la mortalidad atribuida a estas

neoplasias se redujo durante el período de estudio, la proporción relativa de casos se incrementó en la misma etapa. Mientras que el linfoma no Hodgkin fue la enfermedad neoplásica marcadora de sida asociada con una mayor cantidad de casos de mortalidad, el cáncer de pulmón constituyó la etiología de fallecimiento por cáncer con mayor incidencia entre los tumores no marcadores (36% y 21%, en orden respectivo).

### Discusión y conclusiones

De este modo, el linfoma no Hodgkin representa la principal causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas en los pacientes con sida.

Se considera entre los factores pronósticos de mayor relevancia al compromiso del sistema nervioso central, la presencia de inmunodeficiencia avanzada y el uso previo de TARGA (un probable marcador de cumplimiento terapéutico insuficiente o de aparición de resistencia viral al tratamiento). Por otra parte, el incremento de la cantidad de casos de mortalidad por cáncer de pulmón parece obedecer a la alta prevalencia de tabaquismo en estos sujetos. De todas maneras, se dispone de pocos datos relacionados con la terapia de esta neoplasia en pacientes VIH positivos, por lo cual, si bien la cirugía es una probable opción terapéutica en los estadios iniciales, se desconocen los protocolos óptimos de radioterapia y quimioterapia en esta población.

En consecuencia, si bien la mortalidad por cáncer en los individuos con sida se ha reducido en el contexto de la TARGA, las neoplasias representan una creciente proporción de los casos de letalidad en estos sujetos.

La optimización de la prevención y el tratamiento de las formas más frecuentes (linfomas no Hodgkin y cáncer de pulmón) podría relacionarse con importantes repercusiones en la supervivencia.

 [www.siicsalud.com/dato/insic.php/119747](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/119747)

## 10 - La Continuidad del Consumo Moderado de Alcohol Podría Ser Beneficiosa en Pacientes con Infarto de Miocardio

Mid America Heart Institute of Saints Luke's Hospital, Kansas, EE.UU.

**American Journal of Cardiology** 105(12):1651-1654, Jun 2010

*La continuidad de la ingesta moderada podría optimizar la capacidad física y la calidad de vida en comparación con los pacientes que abandonan el consumo de alcohol tras el evento cardiovascular.*

El consumo moderado de alcohol no parece asociarse con efectos deletéreos en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IAM) e incluso podría mejorar su capacidad funcional, en comparación con los sujetos que dejan de ingerir bebidas alcohólicas después del episodio.

Muchos individuos que padecieron un IAM modifican su consumo de alcohol como parte de los cambios del estilo de vida. Dado que se postula que la ingesta moderada de alcohol podría asociarse con beneficios al minimizar el riesgo de eventos vasculares, los autores de este ensayo se propusieron el análisis comparativo de la continuidad del consumo de alcohol en relación con la interrupción de la ingesta en términos de ciertos parámetros específicos (angina de pecho, calidad de vida) y generales (salud mental y física) a mediano y a largo plazo.

A tal fin, se evaluó en forma prospectiva una cohorte de sujetos con IAM que habían formado parte del estudio multicéntrico PREMIER. El consumo de alcohol se cuantificó por medio de un cuestionario validado (*World Health Organization's Alcohol Use Disorders Identification Test*). De los 2 498 participantes del estudio original, se analizaron los datos de los 325 individuos reconocidos como consumidores moderados de alcohol, definidos como aquellos que ingerían bebidas alcohólicas 2 a 4 veces al mes, con 1 a 4 medidas en cada ocasión. En este subgrupo de enfermos, 273 continuaron consumiendo alcohol en esa proporción, mientras que otros 52 pacientes habían interrumpido la ingesta de bebidas alcohólicas. Se emplearon para la obtención de datos los cuestionarios validados *Short Form-12 (SF-12)* y *Seattle Angina Questionnaire (SAQ)*.

## Resultados

De acuerdo con los investigadores, la mortalidad estimada a los 3 años fue menor entre los sujetos que continuaron consumiendo alcohol en comparación con quienes dejaron de ingerir estas bebidas (6% y 10%, en el mismo orden;  $p = 0.3$ ). Del mismo modo, la tasa de nuevas internaciones dentro del primer año también se consideraron menores (28% y 35%, respectivamente;  $p = 0.26$ ). Ninguna de estas asociaciones se mantuvo al efectuar un ajuste estadístico multivariado en función de la letalidad y las reinternaciones. De todos modos, en el análisis ajustado por todas las variables, los sujetos que continuaron con un consumo moderado de alcohol después de un IAM se caracterizaron por una funcionalidad física significativamente superior ( $p < 0.01$ ) y una tendencia a mejores niveles de calidad de vida específica para la enfermedad ( $p = 0.10$ ) y de salud mental ( $p = 0.51$ ).

## Discusión y conclusiones

Se postula que el consumo de alcohol podría beneficiar a los pacientes con enfermedades cardiovasculares, debido, entre otros parámetros, al incremento de la sensibilidad a la insulina y a sus efectos antiinflamatorios (reducción de la concentración de proteína C-reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6). Los resultados del presente ensayo coinciden con los de las publicaciones previas en las que se han descrito las repercusiones del consumo de alcohol sobre el pronóstico cardiovascular.

Los autores advierten que la información obtenida debe interpretarse con precaución, debido a que la mayor parte de los participantes eran varones de raza blanca, por lo que las conclusiones no pueden extrapolarse a las mujeres o a pacientes de otros grupos étnicos. De todos modos, destacan la importancia de clarificar las recomendaciones acerca de la ingesta de alcohol en aquellos individuos que consumían cantidades escasas o moderadas de bebidas alcohólicas antes de un IAM. Dado que muchos pacientes consideran al consumo de alcohol como un hábito poco saludable, se propone que debería discutirse con los profesionales tratantes las potenciales repercusiones de la interrupción de la ingesta de bebidas alcohólicas en estos enfermos.



[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/121279](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/121279)

## 11 - Beneficios de la Cirugía Terapéutica en Pacientes con Bronquiectasias

Yüzüncü Yil University, Van, Turquía

*Annals of Thoracic Medicine* 6(1):25-32, Ene 2011

*La magnitud del éxito terapéutico se incrementa con la resección quirúrgica completa de la región bronquial involucrada. El tipo morfológico de bronquiectasia es más determinante en el pronóstico del resultado en comparación con el número de segmentos comprometidos y la extensión de la afección.*

El éxito terapéutico de la cirugía de las bronquiectasias se incrementa con la resección quirúrgica completa de la región bronquial involucrada. El tipo morfológico de bronquiectasia es más determinante en el pronóstico del resultado en comparación con el número de segmentos comprometidos y la extensión de la afección.

Las bronquiectasias consisten en dilataciones anormales y permanentes de los bronquios segmentarios y subsegmentarios como consecuencia del deterioro de los tejidos elástico y muscular de las paredes bronquiales. Si bien la incidencia de esta enfermedad ha declinado en los últimos tiempos, puede encontrarse con relativa frecuencia en países menos desarrollados, como Turquía. Mientras que en las naciones industrializadas predomina la etiología por inmunodeficiencia, defectos metabólicos y alteraciones estructurales primarias, en los países de menores ingresos la causa predominante es la infección bacteriana y viral. A pesar de la implementación de tratamientos convencionales como el drenaje postural, la asistencia cinésica respiratoria y el tratamiento antibiótico, la mortalidad por bronquiectasias se estima entre un 19% y 31%. En casos con tratamiento prolongado es común la manifestación de insatisfacción por parte de los pacientes, sumada a la constante presencia de complicaciones que ponen en riesgo su vida. Es por esto que la

intervención quirúrgica realizada a tiempo puede resultar en un gran beneficio.

## Métodos y resultados

En este trabajo se realizó una revisión de casos en los que se implementó el tratamiento quirúrgico para resolver la bronquiectasia durante los últimos 12 años. Se analizaron los efectos de la cirugía a corto y largo plazo, así como el tipo morfológico de la patología y su repercusión en los resultados.

Se realizó un análisis retrospectivo de los registros clínicos pertenecientes a 62 pacientes que recibieron una intervención quirúrgica para el tratamiento de bronquiectasia en la Clínica de Cirugía Pediátrica y Torácica. La localización de las alteraciones fue en el campo derecho en 26 casos, en el izquierdo en 33 casos, y bilateral en 3 oportunidades. Los síntomas más frecuentemente registrados en el momento de ingreso fueron tos productiva, disnea y hemoptisis. Además, el 66% de los casos presentaban infecciones y un 18% ya habían evolucionado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La duración de la enfermedad tuvo un promedio de 5 años, con un intervalo de 1 a 24 años. En cuanto a la morfología de la enfermedad, el 65% era de tipo tubular, mientras que el 35% era de tipo sacular.

## Discusión y conclusiones

En 41 pacientes se realizó neumonectomía, lobectomía y resección completa, incluyendo bilobectomía. En 21 ocasiones se realizó resección incompleta, de las cuales 11 requirieron segmentectomía y 10 segmentectomía más lobectomía.

Durante el seguimiento se encontró que el 45% de los pacientes se mantuvieron asintomáticos, el 42% presentaron mejorías con respecto al estado previo, y el 13% de los casos no mejoraron.

Se observó una mayor proporción de pacientes asintomáticos entre quienes fueron sometidos a una resección total en comparación con quienes recibieron resección parcial. Se realizaron mediciones espirométricas para determinar el grado de compromiso de la función pulmonar y la morfología de la enfermedad, con lo que se encontró un peor desempeño en la afección de tipo sacular, el cual fue más evidente en el cociente  $VEF_1/CVF$ , de acuerdo con el mayor grado de obstrucción respiratoria.

La tasa de complicaciones posquirúrgicas fue del 19% y no se registraron defunciones, de manera similar a lo descrito en trabajos previos. Los resultados favorables de la intervención se reducen ante varios factores, entre ellos: presencia de *Pseudomonas*, patología obstructiva, resección de segmentos profundos y difusión bilateral. En general, los resultados son más beneficiosos si la intervención se realiza antes de la aparición de complicaciones.

La cirugía realizada a tiempo, de manera de evitar las patologías obstructivas, es una posibilidad terapéutica eficaz. La afección de tipo sacular, así como la presencia de un deterioro más avanzado son indicadores de mayor morbilidad posquirúrgica.



[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/120951](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/120951)



## Contacto directo con autores distinguidos

Los lectores de *Clínica Médica* pueden establecer contacto directo con los autores de la sección *Artículos Distinguidos* remitiendo las correspondencias a los domicilios indicados. En caso de necesitar otros datos (número de teléfono, fax o dirección de e-mail) solicitarlo a **Mensajes a SIIC** <[www.siicsalud.com/main/sugerencia.php](http://www.siicsalud.com/main/sugerencia.php)>, explicando la causa del pedido. El editor requerirá autorización de los autores para proporcionar los datos correspondientes a los símbolos e-mail (@), teléfono (☎) o fax (☎).

<p><b>A - Las Formas Clínicas del Aldosteronismo Primario Curables con Cirugía</b></p> <p><b>B - Notable Aumento de la Terapia Trombolítica en el ACV Isquémico</b></p> <p><b>C - Comentarios Clínicos acerca de las Micobacteriosis Pulmonares</b></p> <p><b>D - Síndrome Nefrótico Familiar: Presentación de 12 Casos y Revisión de la Literatura</b></p> <p><b>E - Papel de los Probióticos en el Desarrollo de la Inmunotolerancia</b></p> <p><b>F - Curvas de Ganancia de Peso en Embarazadas Argentinas Sanas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. G. P. F. Rossi. University Hospital, DMCS -Clinica Medica 4, Via Giustiniani 2, 35126, Padua, Italia @ ☎ ☎</li> <li>• Dr. F. Murillo Cabezas. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Servicio Andaluz de Salud, Avenida Manuel Sirot s/n, 41013, Sevilla, España @ ☎</li> <li>• Dr. D. Palmero. N. Videla 559, C1424AXC, Buenos Aires, Argentina @ ☎</li> <li>• Dr. M. Liern. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Servicio de Nefrología, Gallo 1330, 1425, Buenos Aires, Argentina @</li> <li>• Dra. C. Gómez-Llorente. Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Edf. Fray Luís de Granada C/ Ramón y Cajal, 4 18071, Granada, España @</li> <li>• Dra. E. B. Calvo. Ministerio de Salud de la Nación, Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Av. 9 de Julio 1925, C1073ABA, Buenos Aires, Argentina @</li> </ul>
<p>Artículos originales recientemente publicados por SIIC que abordan temáticas afines a los publicados en esta edición de Trabajos Distinguidos. Para acceder a sus resúmenes en castellano, <i>abstracts</i> y textos completos (en castellano e inglés) diríjase a <b>Buceador SIIC</b> &lt;<a href="http://www.siicsalud.com/buceador/">www.siicsalud.com/buceador/</a>&gt; de SIIC <i>Data Bases</i>.</p>	
<p>Destacan la Utilidad de la Presión Aórtica Central por sobre las Presiones Periféricas</p> <p>La Eficacia de la Terapia de Movimiento Inducido por Restricción se Relaciona con la Neuroplasticidad</p> <p>La Terapia Anticoagulante Puente en la Fibrilación Auricular</p> <p>Infección Diseminada por <i>Mycobacterium malmoense</i> en un Paciente Infectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana</p> <p>El Subsidio Económico al Enfermo con Tuberculosis Incrementa la Tasa de Curación</p> <p>Tuberculosis Extensamente Resistente en la Argentina. Nuestra Experiencia</p> <p>Recurrencia del Síndrome Nefrótico con Glomerulosclerosis Focal y Segmentaria luego del Trasplante Renal en Niños</p> <p>Analizan el Uso de Probióticos en las Enfermedades Gastrointestinales</p> <p>Debe Darse Mayor Importancia a la Educación Nutricional durante el Embarazo</p> <p>Loperamida en el Embarazo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr. M. O'Rourke. University of New South Wales, 438 Victoria Street, Suite 810, NSW 2010, Darlinghurst, Australia @ ☎ ☎</li> <li>• Dra. L. Gauthier. University of Alabama at Birmingham, CPM 720, 1530 3rd Ave. S, AL 35294, Birmingham, EE.UU. @ ☎ ☎</li> <li>• Dr. W.E. Wysokinski, Mayo Clinic, 200 First St SW, MN 55905, Rochester, EE.UU. @ ☎</li> <li>• Dra. L. M. Mederos Cuervo. Centro Colaborador OPS/OMS; Hospital Nacional de Referencia para la atención a pacientes VIH/SIDA, La Habana, Cuba @</li> <li>• Dra. M. C. Chirico. Hospital Dr. A. Cetrángolo, Italia 1750, 1602, Florida, Argentina @ ☎</li> <li>• Dr. E. Abbate. Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J Muñoz, Av. Vélez Sarsfield 405, 1281, Buenos Aires, Argentina @ ☎ ☎</li> <li>• Dr. R. N. Fine. Dean of Pediatric Nephrology, Stony Brook University Medical Center, HSC Level 4-170, NY 11794-8, Stony Brook, EE.UU. @</li> <li>• Dr. E. M. M. F. Quigley. University College Cork, Alimentary Pharmabiotic Centre, Wilton, Cork, Irlanda @ ☎ ☎</li> <li>• Dra. C. Martínez Rincón. Universidad Complutense de Madrid, Avda. Complutense s/n - pabellón 2, planta 3ª, 28040, Madrid, España @ ☎</li> <li>• Dr. B. Källén. Lund University, Biskopsgatan 7, SE-223 62, Lund, Suecia @ ☎ ☎</li> </ul>



# Autoevaluaciones de lectura

Por cada artículo distinguido e informe seleccionado extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

Artículos distinguidos	
Enunciado	Seleccione sus opciones
<b>A</b> ¿Cuál de estas variantes de aldosteronismo primario puede resolverse mediante un procedimiento quirúrgico?	A) Un adenoma suprarrenal productor de aldosterona. B) El hiperaldosteronismo familiar tipo 1. C) El hiperaldosteronismo familiar tipo 2. D) La hiperplasia suprarrenal bilateral.
<b>B</b> ¿Cuál de estos parámetros se asocia con la repercusión para la salud pública de los ataques cerebrales agudos?	A) La alteración de la calidad de vida. B) La alta dependencia de la familia. C) El alto costo sanitario. D) Todas son correctas.
<b>C</b> ¿Cuál se considera la fuente de infección por micobacterias no tuberculosas en los seres humanos?	A) El contagio interhumano. B) Se las considera como zoonosis. C) La exposición al medio. D) Todas son correctas.
<b>D</b> ¿Cuál es la respuesta correcta en relación con el pronóstico o tratamiento del síndrome nefrótico familiar?	A) El linaje genético se relaciona directamente con el pronóstico de la enfermedad. B) El pronóstico se relaciona con la respuesta terapéutica y las características histológicas. C) La identificación de los genes involucrados permite comprender las formas familiares de evolución más habitual. D) Entre los pacientes con enfermedad autosómica recesiva no se han informado formas corticosensibles.
<b>E</b> ¿Qué células del sistema inmune local interactúan con los enterocitos para lograr una homeostasis intestinal adecuada?	A) Los linfocitos T helper. B) Las células plasmáticas activas. C) Las células dendríticas. D) Los linfoblastos.
<b>F</b> ¿Cuál es el método aceptado en todo el mundo para estimar el aumento de peso de las mujeres a lo largo del embarazo?	A) Los gráficos de Kaplan-Meier. B) El modelo logarítmico. C) Las tablas de regresión lineal. D) Ninguna es correcta.
Informes seleccionados	
<b>1</b> Señale lo correcto acerca de las ventajas de la ecoendoscopia combinada asociada con punción frente a la mediastinoscopia.	A) Evita la anestesia general. B) Presenta menor índice de complicaciones. C) Disminuye la continuidad de toracotomías. D) Todas son correctas.
<b>2</b> ¿Que niveles de adenosín deaminasa se asocian con el diagnóstico de tuberculosis pleural?	A) Menos de 40 UI. B) Entre 40 y 50 UI. C) Entre 50 y 60 UI. D) Más de 70 UI.
<b>3</b> ¿Cuál de estos mecanismos se asocia con la aparición de plaquetopenia en los pacientes internados?	A) Una menor producción de plaquetas. B) Una mayor destrucción plaquetaria. C) Ambos mecanismos pueden estar involucrados. D) Los mecanismos se desconocen en la actualidad.
<b>4</b> ¿Cuál de estas estrategias se ha vinculado con mayor probabilidad de seroconversión negativa en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica?	A) La administración de nifurtimox o benznidazol. B) La indicación de alopurinol. C) La asociación de digoxina y antiparasitarios específicos. D) Todas son correctas.
<b>5</b> ¿Cuál es el mecanismo de acción del danoprevir en el contexto de la terapia de la hepatitis C crónica?	A) Es un inhibidor nucleosídico de la polimerasa viral. B) Es un inhibidor no nucleosídico de la polimerasa viral. C) Actúa como inhibidor de la proteasa. D) Su mecanismo de acción aún es desconocido.
<b>6</b> ¿Cuál es la cantidad recomendada de raciones diarias de frutas y verduras?	A) 5 raciones. B) 3 raciones. C) 1 ración. D) 7 raciones.
<b>7</b> ¿Cuál se considera la complicación posquirúrgica más frecuente del abordaje mixto de los aneurismas aórticos toracoabdominales?	A) La infección local. B) La infección sistémica. C) La coagulopatía por consumo. D) La fuga hemorrágica en el saco aneurismático.
<b>8</b> Aproximadamente, ¿qué porcentaje de las mujeres son seropositivas para el virus del papiloma humano (HPV)?	A) Menos del 1%. B) Cerca del 5%. C) Entre el 15% y el 20%. D) Cerca del 50%.
<b>9</b> ¿Cuál de estos factores se asocia con un peor pronóstico en los sujetos con sida y linfoma no Hodgkin?	A) El compromiso del sistema nervioso central. B) La inmunodeficiencia avanzada. C) El uso previo de TARGA. D) Todas son correctas.
<b>10</b> ¿Cuál de estas moléculas asociadas con la inflamación se reduce con el consumo moderado de bebidas alcohólicas?	A) La proteína C-reactiva. B) La interleuquina 6. C) El factor de necrosis tumoral alfa. D) Todas son correctas.
<b>11</b> ¿Cuál es el porcentaje de pacientes que se mantienen asintomáticos luego de la intervención quirúrgica oportuna en las bronquiectasias?	A) El 45%. B) Más del 80%. C) Alrededor del 25%. D) La totalidad de los pacientes.

## Respuestas correctas

Artículo distinguido	Respuesta	Fundamento
<b>A</b>	Un adenoma suprarrenal productor de aldosterona	Entre las causas de exceso de mineralocorticoides que no suprarrenal suprarrenal bilateral, el hiperaldosteronismo familiar tipo 1 y tipo 2, el exceso aparente de mineralocorticoides, la ingesta de alcohol y el uso del antiácido carbonoxolona.
<b>B</b>	Todas son correctas.	El ataque cerebral agudo es un problema importante de salud pública, dada su incidencia, mortalidad, déficit de calidad de vida, alta dependencia familiar y elevado costo sanitario.
<b>C</b>	La exposición al medio.	La exposición al medio se considera la fuente de infección humana.
<b>D</b>	El pronóstico se relaciona con la respuesta terapéutica y las características histológicas.	El pronóstico depende de la respuesta terapéutica y las características histológicas, independientemente de su linaje genético; la identificación de genes involucrados tenderá a importancia en las formas familiares de evolución menos habitual.
<b>E</b>	Las células dendríticas.	Las células bacterias comensales y las no comensales tienen una capacidad similar de interactuar con el intestino. La homeostasis intestinal está regulada por una interacción entre los enterocitos y las células dendríticas.
<b>F</b>	Ninguna es correcta.	En la práctica clínica se utilizan habitualmente gráficas o tablas que permitan controlar si el aumento de peso de una mujer a lo largo de su embarazo es apropiado.
Informes seleccionados		
<b>1</b>	Todas son correctas.	La ecoendoscopia combinada permite alcanzar casi todas las estaciones ganglionares mediatinales, se puede realizar sin necesidad de anestesia general, posee un índice de complicaciones del 1% y disminuye significativamente la realización de toracotomías innecesarias.
<b>2</b>	Más de 70 UI.	Una concentración de adenosín deaminasa por encima de 70 UI puede considerarse como un marcador de la presencia de tuberciosis.
<b>3</b>	Los mecanismos se desconocen.	El descenso de los niveles circulantes de plaquetas en la actualidad se desconocen se relacionan con numerosas acciones. La trombocitopenia puede deberse a una menor producción, al incremento de la destrucción o a ambos mecanismos.
<b>4</b>	La administración de nifurtimox o benznidazol.	La probabilidad de seroconversión negativa para los pacientes tratados con antiparasitarios específicos es de 46% a 55% y 33% en forma general o para las terapias específicas con nifurtimox o benznidazol, en el mismo orden.
<b>5</b>	Inhibidor de la proteasa.	La combinación de un inhibidor nucleosídico de la polimerasa con un inhibidor de la proteasa, como el danoprevir, podría constituir un esquema de tratamiento crónico para el virus de la hepatitis C que no incluya el uso de interferón.
<b>6</b>	5 raciones.	Bien en una encuesta realizada en 2002 en el Reino Unido se reveló que el 86% de las personas consumen menos de 5 frutas y verduras al día, mientras que el 62% consumían menos de 3 porciones.
<b>7</b>	Hemorrágica en el saco aneurismático.	La fuga hemorrágica en el saco aneurismático (endoleak), con una incidencia de 10.5%.
<b>8</b>	Entre el 15% y el 20%.	Los varones tienen un menor grado de respuesta inmunológica, por lo que la seropositividad es mucho mayor entre las mujeres que entre los hombres (17.9% contra 7.9%).
<b>9</b>	Todas son correctas.	Se considera entre los factores pronósticos de mayor relevancia al compromiso del sistema nervioso central, la presencia de inmunodeficiencia avanzada y el uso previo de terapia anti-retroviral de gran actividad (un probable marcador de insuficiente cumplimiento terapéutico o de aparición de resistencia viral al tratamiento).
<b>10</b>	Todas son correctas.	La ingesta moderada de alcohol podría reducir los niveles de proteína C-reactiva, factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 6, entre otros biomarcadores de inflamación.
<b>11</b>	El 45%.	Durante el seguimiento, el 45% de los pacientes se mantuvieron asintomáticos, el 42% presentaban cambios favorables con respecto al estado previo, pero el 13% de los casos no mejoran.