REVISTA HOSPITAL CLINICO

# UNIVERSIDAD *de* CHILE

ISSN 0716-7849

VOL. 12 Nº 2 2001

**REVISTA HOSPITAL CLINICO**

# UNIVERSIDAD *de* CHILE

## Sumario

81 *Editorial*
*Dr. Italo Braghetto*

83 *Probióticos*
*Drs. Raúl Lazarte, Antonio Morales.*

89 *Utilidad de la morfina intratecal como analgesia postoperatoria de la Cirugía Cardíaca*
*Drs. Mauricio González, Jaime Altamirano, Eduardo Alvarez. Alumnos: Raúl Reyes, Aníbal Labra, Lina Palma.*

96 *Incidencia del cáncer cutáneo en la Región Metropolitana*
*Dra. Viviana Zemelman, Drs. Johanna Roa, Christián Díaz, Irene Araya, Giovanna Zamalloa, Eliana Faúndez .*

104 *Radiología en línea ¿nos alineamos?*
*Drs. Dulia Ortega, César García.*

111 *Carcinoma hepatocelular: generalidades y enfoque terapeútico*
*Dr. Carlos Gil La Rotta.*

119 *Dermatitis atópica: Etiopatogenia, diagnóstico y manejo terapeútico*
*Drs. Luis Valda, Julia Oroz , Paola Castillo.*

129 *Caso Clínico: Producción de radicales libres en colgajo microvascular: Un modelo para estudiar daño isquémico post reperfusión.*
*Sergio Sepúlveda, Omar Valenzuela, Claus Behn, José Galaz, Denise Manieu, Daniela Merino, Cristián Palma, Oscar Araneda.*

134 *Quimioterapia en Cáncer de mama ¿Qué drogas, cuando, cuanta?*
*Dr. Jorge Gallardo, Betzabé Rubio, Olga Barajas, Carolina González, Eduardo Cunill.*

147 *El PAP Test*
*Dr. Alfredo Dabancens*

153 *Homenaje: Recuerdo del Dr. Jorge Riesco Salvo*
*Dr. Harold Michelsen*

154 *Noticias*

156 *Responsabilidad de autoría*

157 *Guía de exigencias para los manuscritos*

158 *Instrucción a los autores*

**Director** / *Prof. Dr. Italo Braghetto Miranda* **Editor Jefe** / *Prof. Dr. Italo Braghetto Miranda.* **Editor** / *Prof. Dr. Víctor Vargas Klapp.* **Comité Científico**/ *Prof. Dr. José Amat Vidal / Dr. Luis A. Bahamonde Bravo / Dr. Ricardo Cruz-Coke Madrid / Dr. Attila Csendes Juhasz / Dr. Archibaldo Donoso Sepúlveda / Dr. Alberto Edwards Martini / Dr. Manuel Fernández Puente / Dr. Marcial García Huidobro / Dr. Patricio González Espinoza / Dr. Juan Honeyman Mauro / Dr. Sergio Jofré Yañez / Dr. Camilo Larraín Aguirre / Dr. Emilio Morales Navarro / Dr. René Orozco Sepúlveda / Dr. Mauricio Parada Barros / Dr. Luis Strozzi Vera / Dr. Hernán Valenzuela Tarradela / Dr. Roberto Vargas Delanoy / Dra. Marta Velasco Rayo / Dr. Juan Viada Lozano / Prof. Dr. Ronald Youlton Rivadeneira* **Comité de Redacción** / *Dr. Alejandro Afani S. / Dr. Jorge Aldunate O. / Dra. Verónica Araya Q. / Dr. Luis Bahamonde M. / Dr. Claudio Cortés A. / Dra. Olga Herrera C. / Dr. Milton Larrondo L. / Dr. Cristián Miranda V./ Dr. Guillermo Murray C. / Dr. Carlo Paolinelli G. / Dr. Jaime Rappoport S. / Dr. Luis Risco N. / Dr. Jorge Sapunar P. / Dr. Carlos Sciaraffia M. / Dr. Juan Jorge Silva S. / Dr. Leonidas Traipe C. / Dr. Juan Pablo Valdevenito S. / Dr. Víctor Vargas K. / Dra. Viviana Zemelman D. / Dr. Gustavo Zomoza R.*

**Representante Legal** / *Prof. Dr. Italo Braghetto Miranda* / **Diagramación** / *W Comunicación. 341 7357. Santiago.* / **Impresión** / *P&G Producciones Gráficas*

**VOL. 12 N°2 2001**

# Editorial

Italo Braghetto

En los últimos años hemos vivido un cambio relevante en la actitud de las personas respecto de su propia salud y de nosotros los médicos, el equipo de salud y las instituciones. Junto con encontrar pacientes más informados, también es cada vez más frecuente que seamos acusados injustamente por presuntas negligencias. Esto puede deberse a mala información, información más seleccionada o el intento de personas inescrupulosas de sacar provecho económico de una complicación o del fracaso del acto médico.

Muchas personas no conocen ni se imaginan las vivencias y sentimientos que un médico experimenta ante un fracaso. La medicina no es una ciencia exacta como las matemáticas: en medicina hay muchas variaciones, sean éstas anatómicas, o de la propia patología y de la forma como ésta se presenta en cada paciente, lo que dificulta su diagnóstico y el tratamiento. Hace pocos días, un distinguido médico, profesor de pediatría, al verse acosado por los periodistas respondió que los doctores no somos dioses: fallamos, pero no por ello somos negligentes, no idóneos o inexpertos.

La labor de investigación que realizan los profesionales del Hospital Clínico, los documentos que publicamos, tiene el sentido de buscar las mejores herramientas para efectuar diagnósticos acertados y evaluar los resultados de los distintos tratamientos. Los médicos, especialmente los de un Hospital Clínico con un rol académico esencial, debemos estar permanentemente revisando la experiencia de nuestro Hospital y cotejándola con la que se publica en la literatura internacional. Debemos saber con exactitud cuáles son los riesgos y eventuales complicaciones que enfrentamos en cada circunstancia. También debemos informar a nuestros pacientes

*Hospital Clínico*
*Universidad de Chile*

sobre estos riesgos, siguiendo el protocolo de los Derechos del Paciente al que nuestro Hospital Clínico ha adherido. Esta adhesión se materializa, entre otras cosas, en el Consentimiento Informado como documento escrito exigido en la historia clínica. Este documento es un respaldo de la adecuada relación médico-paciente que todos nuestros servicios médico-quirúrgicos deben practicar.

La relación médico-paciente es fundamental para el entendimiento de la patología tal como es vivida por la persona, del manejo que habrá de efectuarse, de la evolución y resultados de un acto médico en el marco de la verdad, el respeto, la dignidad y el amor que cada persona merece y que cada paciente necesita.

Hace unos meses escuché una magnífica conferencia de un eminente profesor de Psiquiatría de nuestra Universidad donde él se refirió al hecho de que la relación médico-paciente es una relación de amor "en el buen sentido de la palabra".

Cada vez que reflexionamos, leemos e investigamos acerca de nuestro quehacer, aportamos a esa relación con más verdad. También aportamos para que otras personas tengan los elementos necesarios para evaluar nuestra acción: los riesgos existen, están asociados a la mayor parte de los procedimientos que realizamos diariamente, pero la posibilidad de sanar depende de que efectuemos esos procedimientos.

El rol docente de nuestro Hospital Clínico exige y alienta nuestro esfuerzo para mantenernos informados, para crear conocimientos y para transmitir la experiencia y el saber a los nuevos profesionales y especialistas.

Dr. Italo Braghetto.

# Probióticos

Raul Lazarte, Antonio Morales.

**Resumen**

*Esta revisión actualiza los conocimientos más recientes sobre los Probióticos, como hidratos de carbono, proteínas, fibras y otros sustratos de la flora intestinal y los Probióticos, microrganismos vivos que ejercen un efecto beneficioso en la salud al poblar el intestino. Estos últimos son objeto del estudio.*

*Los más estudiados han sido a base de Lactobacillus, Enterococcus faecium, Bifidobacterium, Streptococcus, y Saccharomyces boulardii (un hongo).*

*Se estima que los resultados mejor demostrados son: sobrevivencia en el intestino, adhesión a epitelio y colonización intestinal en el largo plazo, mejor tolerancia a yogurt, prevención y acortamiento de la diarrea postantibióticos (Saccharomyces boulardii y Enterococcus faecium), prevención de recurrencias de cuadros intestinales por Clostridium difficile (con Saccharomyces boulardii) y acortamiento de la diarrea por Rotavirus (con leches fermentadas conteniendo Lactobacillus rhamnosus GG).*

*Se mencionan otras posibles circunstancias de su utilidad, como trastornos funcionales, enfermedades intestinales inflamatorias y neoplásicas.*

*Servicio de Gastroenterología Hospital Clínico Universidad de Chile*

**Summary**

*This is a review of recent communications on pre-biotics (carbohydrates, proteins, fiber and other substrates of intestinal microflora) and pro-biotics (different species of microorganism), that are the purpose of this revision.*

*The most studied have been specially Lactobacillus, Enterococcus, Bifidobacterium and the fungus Saccharomyces.*

*It is apparent that the most clear effects have been: survival in the intestine, adherence to intestinal epithelium, prevention and shortening of duration of postantibiotic diarrhea caused by Clostridium difficile (with Saccharomyces), and also shortening of Rotavirus diarrhea. Other possible beneficial effects, in functional inflammatory or neoplastic intestinal conditions are also mentioned.*

## Definiciones

Lilly y Stilwell describieron primeramente los probióticos (en oposición a antibióticos) como cualquier sustancia u organismo que contribuye al balance microbiológico intestinal [1]. Actualmente se denominan prebióticos sustancias como hidratos de carbono, proteínas, fibras y otros que contribuyen como sustratos a la flora intestinal. En cambio, los probió-

ticos son microrganismos vivos que ejercen un efecto beneficioso al poblar el intestino. Al administrarlos combinando pre- y probióticos, el compuesto administrado se denomina simbiótico (ej, Lactobacillus y lactulosa).

**Microflora intestinal**

La flora bacteriana gástrica y de intestino delgado es comúnmente reducida, aumentando en la zona íleocecal y, especialmente en el colon. En este último, coexisten varios centenares de especies, en su mayoría anaerobios estrictos. Hay anaerobios no formadores de esporas, como los Bacteroides, Bifidobacterium y Eubacterium, entre muchos otros. Entre los anaerobios formadores de esporas se incluyen especies de Clostridium.

El papel de la flora intestinal colónica es poco conocido. En patología humana se atribuye algún papel a la flora bacteriana en los cuadros de Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Es beneficioso, en el primer caso, la desviación del contenido intestinal [2] y perjudicial la reexposición de la mucosa a ese contenido[3]. No se conoce si se debe a particularidades de la flora o del huésped.

La flora bacteriana recupera energía de los hidratos de carbono y otros nutrientes que escapan a la digestión. Existen factores que no solamente promueven el crecimiento bacteriano, sino también la nutrición del epitelio colónico, por ejemplo ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato) y otros metabolitos (lactato, etanol, succinato). Además, la flora contribuye, junto al sistema inmune, a proteger de gérmenes patógenos, comunicándose recientemente la capacidad de inhibir la expresión, en las células epiteliales, de receptores de adhesión a bacterias [4].

La flora contribuye a la mayor o menor permeabilidad al paso de antígenos y es factor estimulante de la migración y maduración de células inmunitarias, modulando la respuesta a nivel local y sistémico.

**Probióticos: Mecanismos de acción**

· El efecto benéfico de los probióticos (microrganismos vivos) se explica por varios mecanismos, estudiados más bien experimentalmente y con especies diferentes de microrganismos, lo que mantiene la duda sobre la posibilidad de generalizar. Ellos son:

· Capacidad de adhesión a enterocitos.

· No interferencia de la flora normal en esta adhesión [5].

· Inducción de expresión de mucinas intestinales que inhiben la adhesión de patógenos (en cultivos celulares, Lactobacillus plantarum y rhamnosus) [4].

· Inducción de citoquinas.

· Inducción de un pH ácido en intestino.

· Estímulo de actividad fagocitaria.

· Producción de IgA secretoria.

· Saccharomyces boulardi aumenta capacidad disacaridásica y la absorción de carbohidratos.

· Estímulo de liberación local de interferón (Lactobacillus GG).

· Aumento de actividad de linfocitos NK (Lactobacillus casei).

· Neutralización de nitrosaminas (cancerígenas).

· En alimentos (Lactobacillus plantarum): preservar nutrientes, vitaminas, antioxidantes.

· Eliminar tóxicos de alimentos.

· Producción de bacteriocinas (antibacterianas)[6].

· Erradicar algunos patógenos.

· Disminuir patógenos intestinales [7].

· No interferencia con el aporte de vitaminas al huésped [8].

· No afectan el mucus gastrointestinal [9].

· Proliferación epitelial intestinal (Lactobacillus casei, Clostridium butyricum en ratas) [10].

**Probióticos mas estudiados**

Lactobacillus rahmnosusGG

Lactobacillus acidophilus

Lactobacillus plantarum

Bifidobacterium bifidum
Enterococcus faecium
Bifidobacterium longum
Streptococcus thermophilus
Saccharomyces boulardii

**Probióticos y diarreas**

Una revisión reciente [11] confirma el acortamiento en la duración de la diarrea por Rotavirus al administrarse Lactobacillus GG. En la prevención de infección nosocomial por Rotavirus la administración de fórmulas con Bifidobacterium y Streptococcus thermophilus redujo la infección viral significativamente (7% vs 31% de controles) [12]. El empleo de probióticos puede hacer más breve y atenuada la fase diarreica de una infección y prevenir recaídas [13]. El hongo Saccharomyces boulardii, que no está presente normalmente en el intestino humano, antagoniza el efecto de la toxina A de Clostridium difficile. Se ha demostrado de gran utilidad en la prevención de recaídas de diarreas postantibióticos y especialmente en la causada por Clostridium. Un efecto beneficioso ha sido también descrito con Lactobacillus GG [14].

El Lactobacillus GG ha sido eficazmente empleado en diarrea de viajeros [15].

También se ha empleado con beneficio en pacientes adultos con VIH y diarrea, observándose en niños con VIH un efecto preventivo y mejoría de las condiciones nutritivas.

**Probióticos y enfermedad inflamatoria intestinal.**

Se ha estudiado especialmente el empleo de probióticos en pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento de mantención con salicílicos (5-ASA).

La Esch. Coli no patógena ha mostrado efecto comparable al de mesalamina en la remisión, con efecto favorable también en casos de "pouchitis" [16, 17]. En pacientes en remisión, intolerantes o alérgicos a 5-ASA, un probiótico conteniendo Bifidobacterium, Lactobacillus y Streptococcus salivarius por varios meses ha demostrado la posibilidad de colonización permanente y buen número de pacientes persisten en remisión (15/20 en un año) [18].

**Probióticos y sistema inmune**

El Lactobacillus GG aumenta el número de células productoras de Ig post administración de vacuna para Rotavirus [19] y la respuesta de inmunoglobulina A [20]. Otro estudio, en ratas, bajo administración de yogurt con varios microrganismos probióticos (incluyendo Lactobacillus acidophilus) demostró escaso efecto en linfocitos estudiados en placas de Peyer y bazo [21]. En este aspecto se carece de mayor información.

**Probióticos y Neoplasias de colon**

Algunas bacterias pueden promover cáncer, mientras otras pueden proteger de esa enfermedad. La acidificación (por fermentación) inhibe la transformación de ácidos biliares primarios en secundarios, cancerígenos.

Estudios in vitro indican la capacidad de inhibir el crecimiento de cultivos de células tumorales humanas. En ratas, Lactobacillus acidophilus previene la formación de criptas aberrantes en el colon bajo efecto de cancerígenos [22, 23]. En humanos se ha demostrado que la ingesta de probióticos induce menor excreción urinaria de compuestos tóxicos genéticos y aumento de los que inducen bases DNA oxidadas [23]. Sin embargo, los estudios en el seguimiento de adenomas de colon, considerados precursores de cáncer en humanos, no han sido exitosos.

**Otras indicaciones sugeridas**

Otras condiciones que pueden beneficiarse del empleo de probióticos son:

Vaginitis crónica (con Lactobacillus acidophilus por vía oral o vaginal) [24, 25].

Síndrome de colon irritable (con Lactobacillus plantarum, efecto favorable en estreñimiento y reducción de dolor [26].

Intolerancia a lactosa [27].

Reducción del colesterol (con cepas colonizando el intestino delgado y aconsumiendo nutrientes) [28].

Alergia intestinal (Lactobacillus GG disminuye experimentalmente la traslocación de macro moléculas y aumenta la tolerancia a antígenos. Clínicamente alivia síntomas y disminuye la eliminación fecal de TNF- alfa) [29].

En tratamientos antibióticos para Helicobacter pylori (Lactobacillus GG mejora la tolerancia y reduce efectos adversos [30].

Mejoría en alteraciones de la barrera epitelial afectada por antiinflamatorios [31].

**Probióticos: Efectos adversos**

Lactobacilos y Bifidobacterios causan poca preocupación por ser componentes habituales de la flora intestinal. En numerosos estudios tienen un historial de excelente tolerancia, incluso en niños prematuros. No se ha demostrado transferencia de resistencia a vancomicina (cromosómica, no plasmídica) que es natural en Lactobacilo.

Cierta duda existe sobre el uso de Saccharomyces boulardii, con aparición de funguemia muy ocasional[32]. El agente, sin embargo, ha sido empleado sin consecuencias adversas en numerosas condiciones clínicas, incluso en presencia de inmunodepresión [33].

**En síntesis**

Se ha estimado que los resultados mejor demostrados son [34]:

- Los probióticos han demostrado sobrevivencia, adhesión a epitelio y colonización intestinal en largo plazo.
- En sujetos intolerantes a lactosa, mejor tolerancia a yogurt que a leche.
- Prevención y acortamiento de diarrea postantibióticos (Saccharomyces boulardii y Enterococcus faecium).
- Prevención de recurrencias de cuadros intestinales por Clostridium difficile (con Saccharomyces boulardii), y
- Acortamiento de diarrea por Rotavirus (con leches fermentadas conteniendo Lactobacillus rhamnosus GG).

***Referencias***


*1. Lilly D, Stilwel R.*
*Probiotics: growth promoting factors produced by microorganisms. Science 1965; 213-33*

*2. Rutgeerts P, Goboes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R.*
*Effects of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. Lancet 1991; 338: 771-74*

*3. D'Haens GR, Gelboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P.*
*Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. Gastroenterology 1998; 114: 62-267*

*4. Ouwehand AC, Niemi P, Salminen SJ.*
*The normal fecal microflora does not affect the adhesion of probiotic bacteria in vitro FEMS Microbiol Lett 1999;177: 35-38*

*5. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA.*
*Probiotics inhibit enteropathogenic* E. coli *adherence* in vitro *by inducing intestinal mucin gene expression Am J Physiol 1999; 276: G941-950*

*6. Oh S, Kim SH, Worobo RW.*
*Caracterization and purification of a bacteriocin produced by a potential probiotic culture,* Lactobacillus acidophilus 30SC. *J Dairy Sci 2000; 83: 2747-52.*

*7. Bengmark S.*
*Colonic food: pre- and probiotics Am J Gastroenterol 2000; 95: S5-S7.*

*8. Elmadfa I, Heinzle C, Majchrzak D, Foissy H.*
*Influence of a probiotic yoghurt on the status of vitamins B1, B2 and B6 in the healthy adult human. Ann Nutr Metab 2001; 45: 13-18.*

*9. Zhou JS, Gopal PK, Gill HS.*
*Potential probiotic lactic acid bacteria* Lactobacillus rhamnosus (HN001), Lactobacillus acidophilus (HN017) *and* Bifidobacterium lactis (HN019*) do not degrade gastric mucin* in vitro *Int J Food Microbiol 2001; 63: 81-90.*

*10. Ichikawa H, Kuroiwa T, Ingaki A, Shineha R, Nishira T, Satomi S, Sakata T.*
*Probiotic bacteria stimulate epithelial cell proliferation in rat Dig Dis Sci 1999; 44: 2119-23.*

*11. de Roos NM, Kattan MB.*
*Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism and carcinogenesis: A review of papers published bettween 1988 and 1998, Am J Clin Nutr 2000; 71: 405-11*

*12. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, et al.*
*Feeding of Befidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of Rotavirus Lancet 1994; 344: 1046-49.*

*13. Pothoulakis C, Kelly CP, Joshi MA, Gao N, et al.*
*Saccharomyces boulardii inhibits Clostridium difficile toxin A binding and enterotoxicity in rat ileum Gastroenterology 1993: 104: 1108-1115*

*14. Gorbach SL, Chang TW, Goldin B.*
*Successful treatment of relapsing Clostridium difficile colitis with Lactobacillu GG Lancet 1987; 2: 1519 (letter)*

*15. Scarpignato C, Rampal P.*
*Prevention and treatment of traveler's diarrhea: a clinical pharmacological approach Chemotherapy 1995; 42: 48-81.*

*16. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Mattenzi D, Rossi M, Peruzzo S, et al.*
*Maitenance treatment of chronic pouchitis: a randomised placebo controlled, double-blind trial with a new probiotic preparation. Gastroenterology 1998; 114: A985*

*17. Renbacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR.*
*Non pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis. Lancet 1999; 354: 635-639.*

*18. Venturini A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P, et al.*
*Impact on the composition of the fecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 1103-08*

*19. Isolauri E, Joesuu J, Suomalainen H, Luomala M, Vesikari T.*
*Improved immunogenicity of oral DxRRV reassortant Rotavirus vaccine by Lactobacillus casei GG. Vaccine 1995; 13: 310-12*

*20. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesicakari T.*
*Lacic acid bacteria in the treatment of acute* Rotavirus *gastroenteritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 20: 333-39.*

*21. Pestka JJ, Ha CL, Warner RW, Lee JH, Ustunol Z.*
*Effects of ingestion of yogurts containing Bifidobacterium and Lactobacillus acidophilus on spleen and Peyer's patch limphocyte populations in the mouse. J Food Prot 2001; 64: 392-95.*

*22. Rao CV, Sanders ME, Indranie C, Simi B, Reddy BS.*
*Prevention of colonic preneoplastic lesions by the probiotic Lactobacillus acidophilus NCFMTM in F344 rats Int J Oncol 1999; 5: 939-44*

*23. Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL.*
*Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. Am J Clin Nutr 2001; 73: S451-S455.*

*24. Hilton E, Isenberg HD Alperstein P, France K, Borenstein MT.*
*Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus as prophylaxis for candidal vaginitis Ann Int Med 1992; 116: 353-57*

*25. Hilton E, Rindos P, Eisenberg HD.*
*Lactobacillus GG vaginal suppositories and vaginitis J Clin Microbiol 1995; 33: 1433*

*26. Young RJ, Vanderhoof JA.*
*Successful probiotic therapy of chronic recurrent abdominal pain in children Gastroenterology 1997; 112: A856*

*27. Marteau P, Blouri B, Pochart P, Chastang C, Desjeux JF, Rambaud JC.*
*Effect of the microbial lactase (EC 3.2.1.23) activity in yoghurt on the intestinal absortion of lactose: an* in vivo *study in lactase-deficient humans Br J Nutr 1990; 64: 71-79*

*28. Zacconi C, Botazzi B, Tebecchi A, Bosi E, Sarra PG, Tagliaferri L.*
*Serum cholesterol levels in axenic mice colonized with Enterococcus faecium and Lactobacillus acidophilus. Microbiológica 1992; 15: 413-17*

*29. Majamaa H, Isolauri E.*
*Probiotics: a novel approach in the management of food alergy J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 179-85*

*30. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, et al.*
*The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 163-69*

*31. Gotteland M, Cruchet S, Verbeke S.*
*Effect of Lactobacillus ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indomethacin in humans. Alimen Pharmacol Ther 2001; 15: 11-17.*

*32. Pletinex M, Legein J, Vandeplas Y.*
*Fungicemia with Saccharomyces boulardii in a 1 year old girl with protracted diarrhea J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21: 113-15*

*33. MacFarland L, Bernasconi P.*
*Saccharomyces boulardii: a review of an innovative therapeutic agent Microbiol Ecol Health Dis 1993; 6: 157-71*

*34. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J.*
*Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. Am J Clin Nutr 2001; 73: S430-S436.*

# Utilidad de la morfina intratecal como analgesia postoperatoria de la Cirugía Cardiáca

[1]Mauricio González, Jaime Altamirano, Eduardo Alvarez, [2]Raúl Reyes, Aníbal Labra, Lina Palma.

**Resumen**

*El dolor en el período postoperatorio inmediato de la cirugía cardíaca con Circulación Extra Corpórea (CEC) produce un aumento de la descarga de catecolaminas. Este estrés trae asociado un aumento de los determinantes del consumo de oxígeno miocárdico, los que están directamente relacionados con episodios de isquemia y sus graves consecuencias. El tratamiento del dolor postoperatorio, por lo tanto, podría reducir la respuesta al estrés y por ende el requerimiento de drogas necesarias para contrarrestar el aumento de catecolaminas circulantes.*

*El diseño del estudio fue prospectivo, realizado en dos grupos de pacientes que recibieron en forma aleatoria y ciega, 6 µg/kg morfina por vía intratecal (MIT) o suero fisiológico por la misma vía (placebo). A cada paciente en ambos grupos se le conectó una Bomba de infusión con Morfina endovenosa (EV), la que fue manejada por éste según el nivel de dolor presentado (analgesia controlada por el paciente: PCA).*

*El objetivo del estudio fue evaluar la utilidad de MIT como técnica analgésica y bloqueo de la respuesta al estrés, medido indirectamente a través de los requerimientos de drogas vasoactivas en el postoperatorio inmediato de la cirugía cardíaca con CEC. Encontramos que los pacientes del grupo en estudio requirieron significativamente un menor uso de la bomba PCA que el grupo placebo, reflejando un mayor control del dolor con MIT. Se encontró diferencia en la administración de Epinefrina, siendo esta mayor en los pacientes que recibieron MIT. No hubo diferencias en los requerimientos de otras drogas aminérgicas, vasodilatadoras y betabloqueadoras lo que orienta a que MIT en esta dosis no modifica la respuesta al estrés.*

**Summary**

*Patients suffering pain after open heart surgery have increased levels of catecholamines which in turn increase myocardial oxygen consumption that may produce myocardial ischaemia. Pain control therefore, may be important for reduction of circulating catecholamines.*

*Two groups of patients were prospectively randornized to receive either 6 micrograms/kg of intrathecal morphine (ITM) or placebo given immediately after induction of anesthesia. Post operatively patients were managed with intravenous morphine administered continuously according to a standard protocol. Patient controlled Analgesia (PCA).*

*The airn of this study was to assess the usefulness of ITM for postoperative analgesia and indirectly evaluate its influence in neuroendocrine response in the first 24 hours after open heart surgery .*

[1]*Médicos Anestesistas*

[2]*Alumnos segundo año medicina.*

*Departamento de Anestesiología y Reanimación*

*Hospital Clínico Universidad de Chile*

*Patients in the study group had significantly lower requirements of intravenous morphine than those who received placebo. There were no differences in the use of vasoactive drugs or beta bloquers suggesting that stress response is not affected.*
*We conclude that ITM is effective for attenuation of postoperative pain*

**Introducción**

El tratamiento agresivo del dolor en el período postoperatorio inmediato en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con CEC disminuye la incidencia y severidad de la isquemia miocárdica [1]. El dolor durante el postoperatorio, en estos pacientes, produciría un aumento significativo de la descarga suprarrenal de catecolaminas, adrenalina y noradrenalina[2,3,4,5,6], las que podrían estar involucradas en la ocurrencia de eventos isquémicos. Por lo tanto, sería importante la introducción de una técnica analgésica que disminuya efectivamente el dolor postoperatorio[7], y con ello, la morbilidad y mortalidad observada durante este período.

Al administrar MIT se produce una estimulación de receptores opioides, tanto en la médula espinal (sustancia gelatinosa), como en centros supramedulares (Sustancia Gris Periacueductal, núcleo del Rafe Magno, Locus Coeruleus) [8,9]. La estimulación de estos centros reduce la entrada nociceptiva a nivel medular, disminuyendo la sensación de dolor y por consiguiente, la descarga de catecolaminas [10] y por lo tanto disminuirían los determinantes del consumo de oxígeno en el miocardio relacionados directamente con la isquemia miocárdica.

La morfina actúa principalmente en receptores m (subtipos m1 y m2) y k (subtipos k1 y k3), los cuales se relacionan con su poder analgésico [9]. Sin embargo, la unión de la morfina a su receptor m2 también produce una depresión respiratoria, debido a una inhibición del centro respiratorio, del tronco encefálico. Este analgésico, además estimula la zona quimiorreceptora desencadenante de la emesis (náuseas y vómitos), situada en el área postrema del bulbo raquídeo. El prurito que presentan pacientes que han recibidos morfina puede deberse al efecto de este analgésico en las neuronas sensoriales. Estas acciones asociadas de los opiáceos (morfina) explicarían sus efectos colaterales adversos que son dosis dependiente.

El objetivo de nuestro trabajo es comprobar la eficacia de MIT como técnica analgésica y evaluar si esta modalidad analgésica, influye en la respuesta neuroendocrina del período postoperatorio inmediato (24 hrs.) de la cirugía cardiaca con CEC. La evaluación de la analgesia será a través de los requerimientos de Morfina EV administrados por la bomba PCA. La respuesta simpática será evaluada indirectamente a través de los requerimientos de drogas vasoactivas, vasodilatadoras (VD) y betabloqueadores (ßB) durante el manejo hemodinámico postoperatorio de estos pacientes.

Se pretende comprobar que los pacientes que reciben MIT, requerirán una menor cantidad de morfina EV y drogas vasoactivas que aquellos que reciban placebo intratecal.

**Materiales y Métodos**

Este estudio es prospectivo, randomizado, doble ciego, y se realizó con el consentimiento informado escrito de los pacientes.

El universo estuvo compuesto por pacientes mayores de 15 años, ingresados al Centro Cardiovascular del Hospital Clínico Universidad de Chile, durante el período comprendido entre Mayo y Noviembre del 2000, que fueron sometidos a cirugía cardíaca (coronarias, valvulares o congénitas) que requirieron el uso de CEC.

Se realizó un calculo de tamaño muestral sobre la base del uso de drogas vasoactivas en los pacientes operados en el ano 1999 por nuestro servicio (n=310).

Los criterios de exclusión utilizados fueron los siguientes:

-Historia clínica de sangramiento anormal.
-Recuento de plaquetas < 150.000/ mm
- Fracción de eyección (FE) menor a un 40% o porcentaje de acortamiento menor a 28 %. La FE se calculará por ecocardiografía bidimensional o ventriculografía preoperatoria.
- Administración de medicamentos que afecten la coagulación [11], excepto aspirina [15], heparina de bajo peso molecular (debe ser suspendida 24 hrs. antes de la punción) y heparina estándar ( debe ser suspendida 12 hrs. antes de realizarse la punción lumbar).
-Apoyo de balón intraaórtico.
- Necesidad de ventilación mecánica durante el período preoperatorio.
- Presencia de patologías significativas: pulmonares, endocrinas, neurológicas, metabólicas y otras que comprometan en forma determinante la salud del paciente.
- Presencia de infecciones sistémicas o locales en el sitio de la Punción Lumbar (PL).

El diseño de la muestra incluyó a 40 pacientes, que fueron distribuidos en forma aleatoria, mediante un programa computacional en dos grupos.
- Grupo A (grupo de estudio): compuesto por 22 pacientes que recibieron a través de una Punción Lumbar: 6 mg/kg de peso ideal de MIT, diluida en 3 ml de solución fisiológica al 0.9 %.
- Grupo B (grupo control): a este grupo de 18 pacientes se les administró por vía intratecal 3 ml de solución fisiológica al 0.9 %, siendo este el placebo utilizado.

Las variables estudiadas fueron:
- Requerimiento de Morfina por los pacientes en bomba de PCA
- Fármacos utilizados: (analgésicos, b bloqueadores, drogas vasoactivas y vasodilatadoras) tipo, cantidad.
- Depresión respiratoria: la que se entenderá como tal cuando la PCO2 sea mayor a 55mmHg o cuando requiera reintubación por depresión respiratoria (frecuencia respiratoria < 6 /min.)

El procedimiento utilizado varió, según la etapa en la cual se encontraba el paciente:
a) Preoperatorio: Durante esta etapa se le enseñó a cada paciente el manejo de la bomba de analgesia controlada por el paciente (PCA), esta bomba fue preparada con 50 mg de morfina por 100 ml de solución. También a cada persona se le enseñó el método de evaluación del dolor de la escala visual análoga (EVA), de 0 a 10, en donde se le dijo que 10 se lo atribuyera al dolor más intenso que haya sentido alguna vez en su vida, y 0 cuando no sienta dolor, de tal forma que el paciente se administrará un bolo analgésico con un EVA mayor o igual a 3.
b) Intraoperatorio: Al ingreso del paciente a pabellón, luego de obtener un acceso venoso periférico, se procede a sentar al paciente, anestesiándose localmente la zona lumbar L3-L4 [12] se le inyecta morfina o placebo vía intratecal, según pertenezca al grupo A o B, respectivamente. Para esto se utiliza un trocar número 27 punta de lápiz exigiéndose una técnica de PL absolutamente atraumática, la cirugía y la técnica anestésica usadas son las habituales. Una hora antes del término de la cirugía, los pacientes del grupo A, recibieron vía intravenosa (IV) 5 ml de solución fisiológica al 0.9 %. Los pacientes del grupo B reciben vía IV 100 mg/kg de peso de morfina; de este modo todos los pacientes recibieron algún tipo de analgesia para el postoperatorio.
Las soluciones fueron preparadas y administradas por un operador que no participó del estudio, ni de la posterior evaluación del paciente.
Finalizada la cirugía, los pacientes fueron trasladados a la Unidad Coronaria.
c) Postoperatorio: Al llegar a la Unidad Coronaria, se les instaló a los pacientes una bomba PCA con morfina al 0.05 % IV. Esta bomba fue programada para dar bolos de 2 mg, con un lockout (o intervalo de

disparo) de 10 minutos. Una vez que el paciente despierta usará la bomba según su necesidad.

Se analizó durante este período el uso de morfina IV adicional y analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINES) como drogas de rescate.

En la Unidad Coronaria, ninguno de los operadores (enfermeras o médicos) que participaron en el cuidado postoperatorio de estos pacientes, sabían a que grupo pertenecía.

La prueba estadística que se utilizará para determinar si existen diferencias significativas entre ambos grupos será:

- T de student para analizar la cantidad de fármacos administrados.

Nota: El calculo de peso ideal se realizo sobre la base de l IMC (Indice de Masa Corporal). Se multiplico la talla en metros al cuadrado por 25 (máximo normal).

**Resultados**

Para el análisis estadístico de todas las variables a medir se utilizó un 95% de confiabilidad, por lo cual, las diferencias entre ambos grupos (A y B) serán significativas cuando el p-value sea menor a 0,05 ($p< 0,05$)

De esta tabla se concluye que los grupos estudiados no presentan diferencias significativas por lo que son comparables.

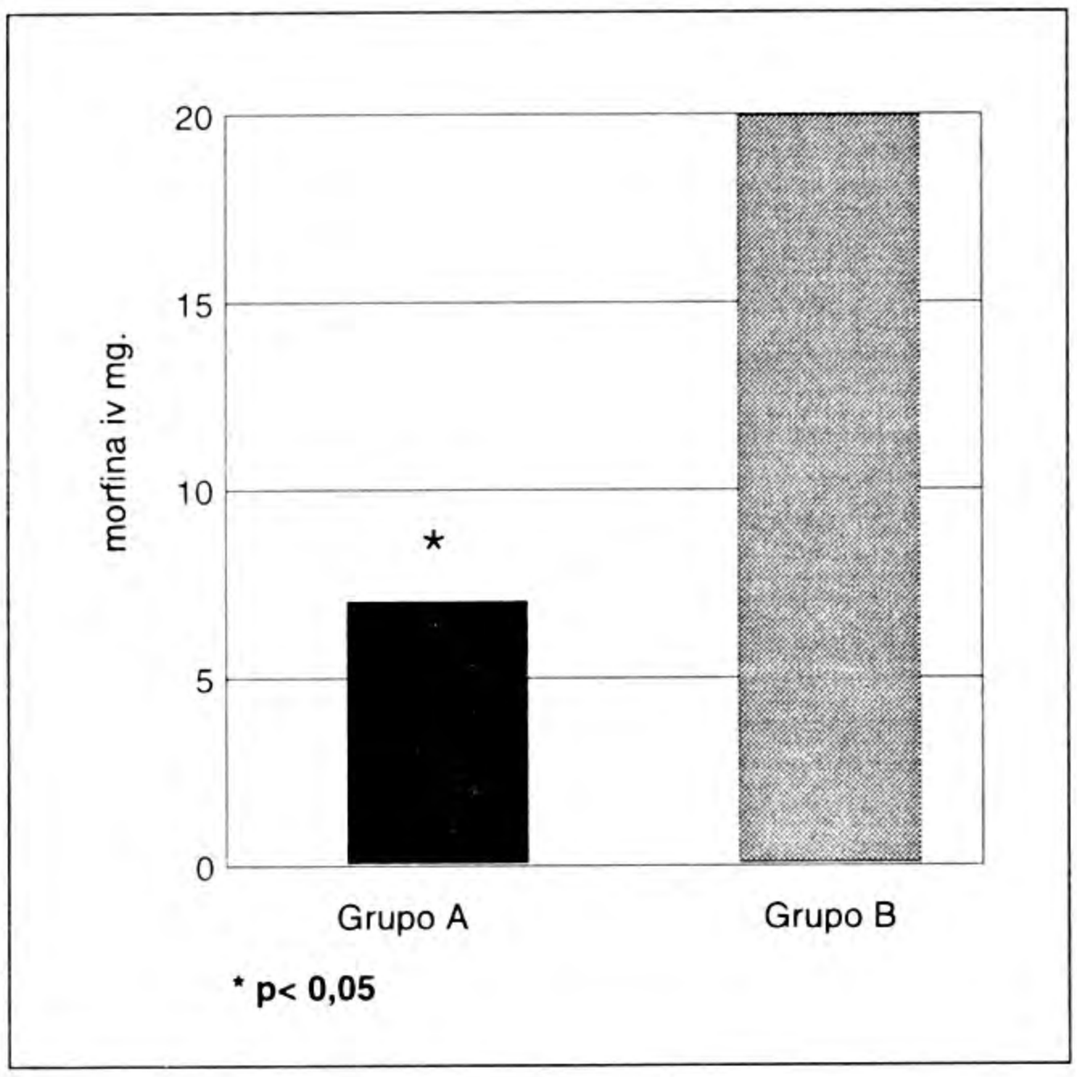
Tabla 1

*Análisis Demográfico*

| | Promedios Grupo A | Grupo B | p |
|---|---|---|---|
| **Edad (años)** | **57** | **59,17** | **0,6002** |
| **Sexo (proporción)** | **0,18** | **0,17** | **0,9656** |
| **Peso (Kg.)** | **71,8** | **75,7** | **0,374** |
| **Talla (m)** | **1,66** | **1,69** | **0,3027** |
| **IMC (Kg/m2)** | **26,09** | **26,21** | **0,9215** |

Figura 1

*Requerimientos de morfina Postoperatoria*




La figura 1 muestra que los requerimientos de morfina en el grupo A fueron significativamente menores que en el grupo control.

La tabla 2 muestran los valores promedio de la administración de morfina IV (en mg) mediante la bomba PCA durante el postoperatorio en ambos grupos. El grupo en estudio requirió significativamente menos morfina (promedio = 7,227 mg) que el grupo control (promedio = 19,216 mg), pero no hubo diferencia en el uso de otros analgésicos de rescate.

Se observa una diferencia significativa en los requerimientos de epinefrina en ambos grupos, siendo mayor en el grupo A (promedio = 5,3 mg), sin diferencia en otras drogas vasoactivas.

La tabla 3 muestra que no existen diferencias significativas en el uso de drogas VD y bB entre los pacientes que recibieron MIT como analgésico y aquellos pacientes pertenecientes al grupo control durante el período postoperatorio inmediato.

Tabla 2.

*Dosis de drogas analgésicas utilizadas*

| | Grupo A | | | Grupo B | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Dosis | (DS) | N | Dosis | (DS) | |
| **Morfina (mg)** | 22 | 7,2 | (9,4) | 18 | 19,2 | (8,5) | 0,0395 |
| **Demerol (mg)** | 1 | 30 | - | 1 | 30 | - | |
| **AINES (mg)** | 17 | 100 | (93,5) | 14 | 150 | (85,5) | 0,2172 |

Tabla 3.

*Dosis de Drogas vasodilatadoras*

| | Grupo A | | | Grupo B | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Dosis | (DS) | N | Dosis | (DS) | |
| **Nitroprusiato (mg)** | 3 | 44 | (33) | 2 | 24 | (19) | 0,6872 |
| **Nitroglicerina (mg)** | 16 | 146 | (317) | 14 | 541 | (1207) | 0,2172 |
| **Propanolol (mg)** | 2 | 8,2 | (6,5) | 3 | 8,9 | (6,9) | 0,9137 |
| **Diltiazem (mg)** | 2 | 40,2 | (10,8) | 2 | 42,5 | (26,1) | 0,9209 |

Tabla 4.

*Dosis de Drogas vasoactivas*

| | Grupo A | | | Grupo B | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Dosis | (DS) | N | Dosis | (DS) | |
| **Dopamina (mg)** | 5 | 320 | (412) | 6 | 63 | (59) | 0,1623 |
| **Dobutamina (mg)** | 4 | 130 | (156) | 2 | 279 | (216) | 0,3789 |
| **Epinefrina (mg)** | 2 | 5,3 | (3,1) | 4 | 1,5 | (1,2) | 0,0412 |
| **Fenilefrina (mg)** | 8 | 24 | (21) | 5 | 28 | (30) | 0,7643 |

No hubo necesidad de reintubar a ningún paciente por depresión respiratoria.

**Discusión**

La calidad de la analgesia postoperatoria y su relación con la respuesta al estrés quirúrgico ha tomado gran importancia en los últimos años. Mangano y cols [1] han demostrado en adultos sometidos a cirugía cardiaca con CEC que el control agresivo del dolor durante el período postoperatorio inmediato (primeras 18 hrs.), disminuye la incidencia y severidad de la isquemia miocárdica diagnosticada mediante electrocardiografía. En el estudio de Vanstrum y cols[13], se demostró que la administración de MIT disminuía los requerimientos de analgésicos durante el período postoperatorio con relación a un grupo placebo. Casey y cols [14] encontraron que la administración de grandes dosis de MIT inmediatamente después de la intubación traqueal no disminuía los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio, en comparación al grupo placebo. Otros trabajos[2,3,4] no han logrado demostrar ventajas reales de MIT, con respecto a la administración IV de morfina, sin embargo existe vasta información sobre su utilidad como analgésico.

Nuestro estudio encontró que hubo diferencias importantes en los requerimientos de morfina IV administradas mediante la bomba PCA, el promedio de mg fue mayor en el grupo B, lo que comprueba que

la MIT produce una analgesia efectiva postoperatoria.

Encontramos diferencias significativas en la cantidad de epinefrina administrada durante el postoperatorio, siendo mayor en el grupo que recibió MIT, lo que podría reflejar una mayor sedación y menor tono simpático en el grupo estudiado; pero no encontramos diferencias significativas en el uso de otras drogas inotrópicas (dobutamina, dopamina) ni de drogas VD y b-B en ambos grupos de pacientes.

En conclusión, la morfina por vía intratecal producen una eficiente analgesia durante el postoperatorio, pero no disminuye los requerimientos de drogas VD y bB después de una cirugía cardiaca con CEC, reflejando sólo un buen manejo del dolor. En el futuro pensamos completar nuestro estudio midiendo: tiempo de ventilación mecánica, los niveles plasmáticos de catecolaminas, la incidencia de isquemia miocárdica y efectos adversos de esta droga, con la idea de poder introducir una técnica analgésica simple y eficiente, que pueda influir en el pronóstico de esta cirugía.

*Referencias*


*1. Mangano D, Siliciano D, Hollenberg M, Leung J, Brourner W, Goehner P, Merrick S, Verrier E.*
*Postoperative myocardial isquemia; therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. Anesthesiology 1992; 76: 342-53.*

*2. Chaney M, Furry P, Fluder E, Slogoff S.*
*Intratecal Morphine for coronary artery bypass grafting and early extubation. Anesth Analog 1997; 84: 241-8.*

*3. Chaney M, Smith K, Barclay J, Slogoff S:*
*Large-dose intratecal morphine for coronary artery bypass grafting. Anesth Analg 83:215-22, 1996.*

*4. Chaney M, Nikolov M, Blakeman B, Bakhos M (1999).*
*Intrathecal Morphine for Coronary Artery Bypass Graft Procedure an early extubation revisited. J Cardiothorac Anesth 13: 574-8.*

*5. Guyton A, Hall J.*
*El sistema Nervioso Autónomo: La médula suprarrenal, capítulo 60. En tratado de Fisiología Médica, novena edición 1997, Editorial interamericana- Mc Graw Hill, pp. 835-48, 1997.*

*6. Weissman C. (1990)*
*The Metabolic response to stress: an overview and update. Anesthesiology 73: 308-27.*

*7. Fitzpatrick GJ, Moriarty DC (1988).*
*Intratecal morphine in the management of pain following cardiac surgery: a comparison with morphine i.v. Br J Anaesth 60: 639-44.*

*8. Flórez J, Armijo J, Mediarrela A.*
*Fármacos analgésicos opiáceos, capítulo 26. En Farmacología Humana, 2ª Edición, 1992, ediciones científicas y técnicas, p. 373, 1992.*

*9. Harman J, Lee L, Perry M, Raymond R, Godman A.*
*Analgésicos opioides y sus antagonistas, capítulo 23. En : Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, novena edición, 1996, editorial interamericana- Mc Graw Hill, pp 558-68, 1996.*

*10. Stanley T, Berman L, Green O, Robertson D (1980)*
*Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl – oxygen anesthesia for coronary artery operations. Anesthesiology 53: 250-253.*

*11. Vandermeulen EP, Van A. Ken H, Vermylen J. (1994)*
*Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg 79: 1165 – 77.*

*12. Tetztaff J.*
*Bloqueos raquídeo, epidural y caudal. En Morgan G, Maged M; Anestesiología clínica. México. Editorial el Manual Moderno, 1995; 246-260.*

*13. Vanstrum GS, Bjornson KM, Ilko R.*
*Postoperative effects of intrathecal morphine in coronary artery bypass surgery. Anesth Analog 1998; 67: 261-7.*

*14. Casey WF, Wynands JE, Ralley FE.*
*The role of intrathecal morphine in the anesthetic management of patients undergoing coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Anesth 1997; 1: 510-6.*

*15. Horloker TT, Wedel DJ, et al.*
*Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. Anesth Analg 80: 303; 1995.*

# Incidencia del cáncer cutáneo en la Región Metropolitana

[1]Viviana Zemelman, [2]Johanna Roa, [2]Christián Díaz, [1]Irene Araya, [1]Giovanna Zamalloa, Eliana Faúndez.

**Resumen**

*Durante la última década se ha registrado un incremento de la incidencia de cáncer cutáneo a nivel mundial. En Chile, como en Latinoamérica, existen escasos estudios respecto a la epidemiología del cáncer cutáneo. En nuestro estudio se analizaron retrospectivamente 3244 tumores, pertenecientes a cuatro hospitales del servicio de Salud Metropolitano durante el período comprendido entre 1992 a 1998. Se encontraron 1959 carcinomas basocelulares (CBC), 903 carcinomas espinocelulares (CEC) y 382 melanomas malignos (MM). Se obtuvieron las poblaciones asignadas a cada hospital durante igual período y se calcularon las tasas de incidencia. En nuestro estudio, las tasas de incidencia de cáncer cutáneo global aumentaron un 43% entre 1992 y 1998, con un riesgo relativo 1,43 veces mayor en 1998 que en 1992.*

*Específicamente para cada tumor, se encontró un aumento de 105% en las tasas de incidencia de MM en 1998 comparado con 1992, con un riesgo relativo 2,05 veces mayor. También se encontró un aumento de 86% en las tasas de incidencia de CEC, y un aumento de 26% en las tasas de CBC en 1998 comparado con 1992. Aunque las tasas de incidencia de cáncer cutáneo encontradas en nuestro estudio permanecen más bajas que las encontradas en la literatura internacional, es un hecho preocupante el aumento de las tasas de incidencia obtenidas durante el período estudiado.*

[1]*Servicio de Dermatología Hospital Clínico Universidad de Chile.*

[2]*Internos de Medicina Universidad de Chile.*

**Summary**

*During the last decade, an increase of skin cancer has been observed world wide. In Chile, as in Latin America, there is a few number of studies on skin cancer epidemiology. In our study, we analized 3244 skin tumors, belonging to four hospitals of the Metropolitan's Health Service during the period 1992-1998. We found 1959 Basal Cell Carcinoma (BCC), 903 Squamous Cell Carcinomas (SCC) and 382 Malignant Melanomas (MM). We determined the population covered by each service during the same period in order to obtain the incidence rates. In our study, the total skin cancer incidence rates increased 43% between 1992 and 1998, with a relative risk 1.43 higher in 1998 than in 1992. Specifically for each cancer, we found an increase of 105% of MM incidence rates in 1998 compared with 1992, with a relative risk of 2.05. Also, we found an increase of 86% in the SCC incidence rates and an increase of 26% in BCC's rates in 1998 compared with 1992. Although, the skin cancer incidence rates found here remind lower than those found in the international literature, it is concerning the*

*increase in the skin cancer rates obtained during the studied period.*

**Introducción**

En el transcurso de la última década ha existido gran discusión sobre el adelgazamiento de la capa de ozono y los efectos que este fenómeno tendría sobre la salud humana. En nuestro hemisferio, mediciones de la capa de ozono en la Antártida y algunas ciudades del Sur del continente han registrado una disminución pronunciada desde 1985, calculándose que en nuestro continente se registrará un aumento de la radiación UV-B entre un 5% a un 55% por década dependiendo de la latitud específica [1]. Este fenómeno de disminución de la capa de ozono ha alcanzado un nivel máximo de 65% de descenso, en la primavera de 1995 [2]. Entre los efectos dañinos más importantes de la radiación UV-B sobre la piel de los seres humanos, destacan las quemaduras solares, el envejecimiento prematuro de la piel, las fotodermatosis y el cáncer cutáneo. Un estudio reciente de la radiación UV-B en Santiago de Chile ha informado un incremento de 14.7% en la banda de 305 nm durante el período de 1991 al 2001 [3].

A nivel mundial, durante la última década, se ha observado un incremento del cáncer cutáneo, representando un importante problema de salud pública, hecho que ha motivado la realización de diversos estudios en relación a la epidemiología de esta patología. Este fenómeno ha sido observado en países donde la incidencia de cáncer cutáneo ha sido registrada. A nivel latinoamericano y en Chile existen escasos estudios epidemiológicos respecto del cáncer de piel, proviniendo la mayoría de éstos desde Brasil, existiendo sólo registros parciales de hospitales aislados de países en Latinoamérica como Argentina, México y Venezuela, los cuales representan un porcentaje bajo de la población en general [18, 19, 20].

El CBC es el cáncer cutáneo más frecuente, no obstante, su mortalidad es baja. En Inglaterra se han descrito tasas de incidencia de alrededor de 138 por 100.000 habitantes [21]. Se ha informado un aumento de su incidencia en diversas publicaciones internacionales. Así, en E.E.U.U., estudios realizados entre los años 1979 y 1994 revelan un aumento de un 80% [5], se ha estimado que anualmente se produce un incremento de 2 a 3% en su incidencia [22, 23]. Aumentos similares han sido documentados en países Nórdicos [24, 25], donde la tasa de incidencia varía entre 38 a 90 por 100.000 habitantes. Por otro lado, incrementos de menor magnitud se han descrito en Japón [26], donde la incidencia se ha estimado en 16.5 por 100.000 habitantes.

En cuanto a CEC, éste corresponde al segundo cáncer de piel más frecuente, precedido por el basocelular [27-29], destacando que su relevancia radica en su rápido crecimiento y riesgo de metástasis [30]. La incidencia de CEC en E.E.U.U. y Australia ha presentado un aumento progresivo, sin embargo la mortalidad atribuida a este tumor ha disminuido en estos países [10,29,31]. Así, en Australia, la incidencia aumentó en un 51% entre 1985 y 1990. En E.E.U.U., estudios en New Orleans, demuestran que la incidencia se incrementó hasta en un 150% entre 1977 y 1984 [29, 32]. Sin embargo, otros estudios realizados en New Hampshire entre 1979 y 1994, documentan un incremento aproximado de un 300% [5]. En un estudio de la Clínica Mayo realizado entre 1984 y 1992, se informa un aumento cercano a 100%, donde la incidencia ajustada por edad se ha estimado en 250 por 100.000 habitantes [33]. En Noruega se describe un aumento de 3 a 4 veces en las tasas de incidencia durante el período de 1966 a 1995 [12].

La incidencia de MM está aumentando rápidamente en todos los países del mundo, con una tendencia a duplicar los casos cada 10 a 15 años. Esto se ha evidenciado en países escandinavos, Australia, algunas zonas de Norteamérica, Escocia y Alemania [34, 35]. Los lugares que presentan la mayor tasa de incidencia de MM a nivel mundial, corresponden Queensland, Australia, con una tasa de 43.5 por 100.000 habi-

tantes; y Aykland, Nueva Zelanda, con una tasa de 77 por 100.000 habitantes [17, 34]. En EEUU se ha producido un aumento de la incidencia anual en los últimos 20 años estimado entre un 3% y un 7%[15,36,37], se ha pronosticado en este país que para el año 2000, 1 de cada 75 personas desarrollarían MM[38].

El objetivo del presente estudio es analizar el comportamiento epidemiológico del cáncer cutáneo en una muestra representativa de 4 hospitales públicos de la Región Metropolitana (70% población beneficiaria del Fondo Nacional de Salud, FONASA).

**Metodología**

Para el presente estudio, se analizaron retrospectivamente aproximadamente 300.000 informes histopatológicos de biopsias realizadas en el período comprendido entre los años 1992 a 1998, pertenecientes a 4 hospitales del Servicio Nacional de Salud de la Región Metropolitana (Hospitales Salvador, Barros Luco Trudeau, San Juan de Dios y San Borja Arriarán). Se obtuvo el número de cánceres cutáneos por año de cada servicio y la población asignada del respectivo hospital durante el período analizado.

Los 4 hospitales incluidos en el estudio atienden a una población beneficiaria de aproximadamente 2 millones de habitantes, lo que corresponde al 70% de la población beneficiaria del Fondo Nacional de Salud del área Metropolitana, y comprende un porcentaje importante de la población adulta atendida en el sector público.

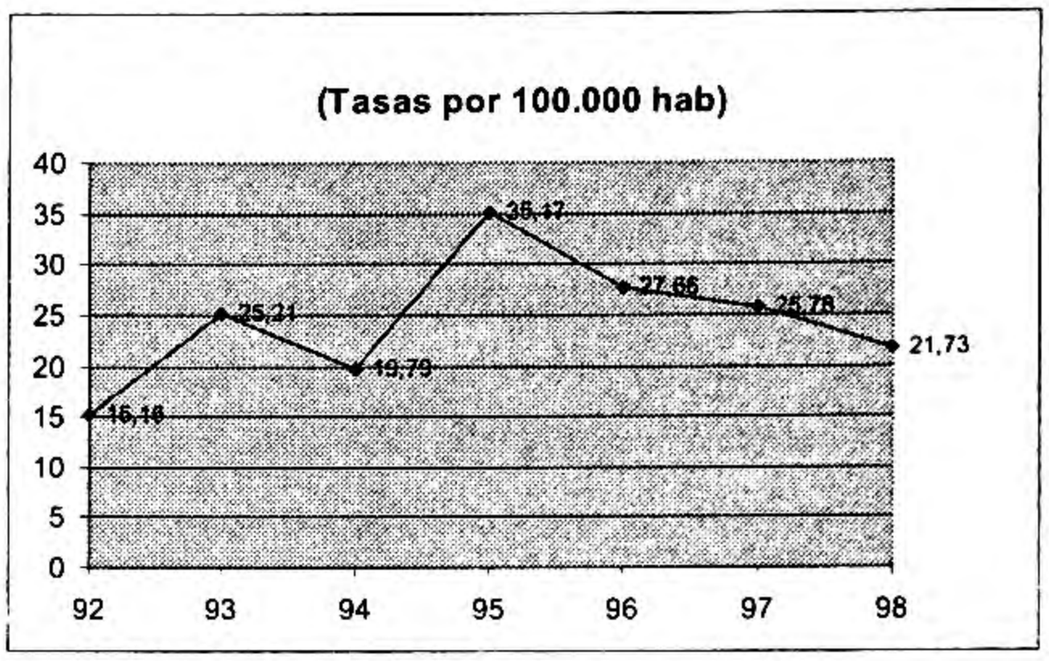
Las tasas de incidencia fueron calculadas por la relación del número de tumores obtenidos por año, dividido por la población beneficiaria definida en igual período.

**Resultados**

Se obtuvo un total de 3244 tumores cutáneos; correspondientes a 1959 carcinomas basocelulares (CBC), 903 carcinomas espinocelulares (CEC) y 382 melanomas malignos (MM).

## Figura 1

*Incidencia anual de cáncer cutáneo entre 1992 y 1998*

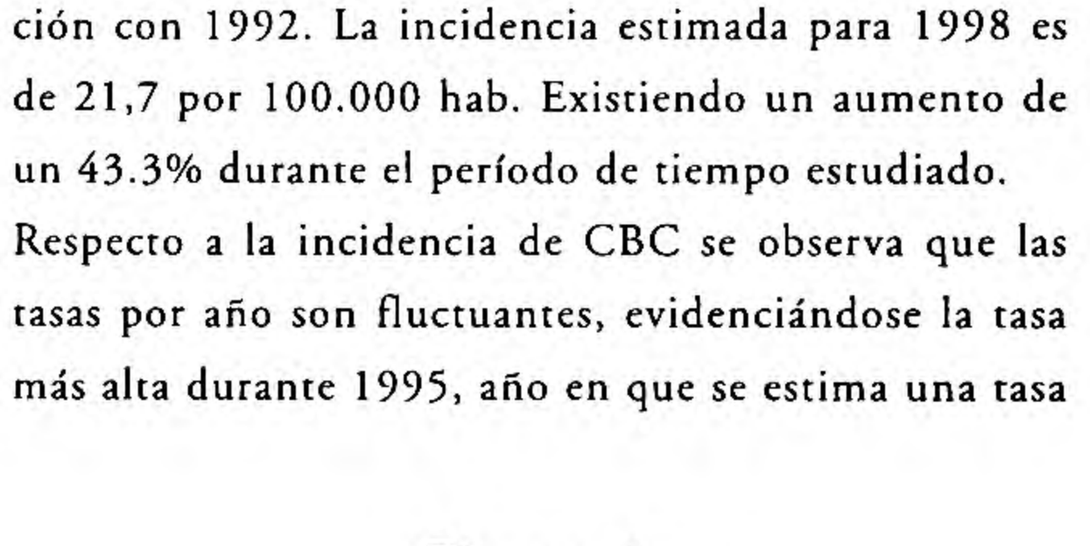



Al analizar las tasas de incidencia en relación al período de tiempo estudiado, observamos que éstas presentan un comportamiento variable, alcanzando un máximo durante 1995 (35.17 por 100.000 habitantes). Se evidencia una curva con clara tendencia al incremento y un riesgo relativo de presentar cáncer cutánco de 1,43 veces mayor en 1998 en comparación con 1992. La incidencia estimada para 1998 es de 21,7 por 100.000 hab. Existiendo un aumento de un 43.3% durante el período de tiempo estudiado.

Respecto a la incidencia de CBC se observa que las tasas por año son fluctuantes, evidenciándose la tasa más alta durante 1995, año en que se estima una tasa

## Figura 2

*Incidencia anual de Carcinoma Basocelular entre 1992 y 1998*



de 21,8 por 100.000 habitantes, con un riesgo relativo asociado de 2,26 veces mayor en comparación con 1992.

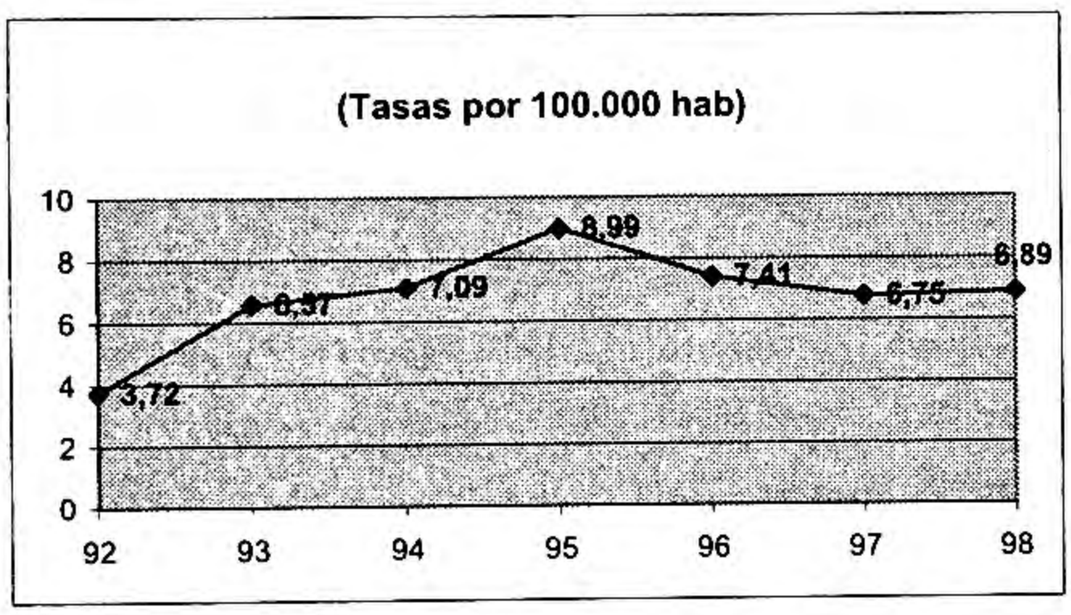
Al analizar el período en forma global, se observa una discreta tendencia al aumento; correspondiendo a un incremento de 26%; en este intervalo de tiempo se obtuvo un riesgo relativo de presentar carcinoma basocelular de 1,16 veces más durante el año 1998 relacionado con 1992.

Al considerar las tasas de incidencia en el período estudiado, se observa un incremento marcado de éstas de aproximadamente un 86%, lo cual nos indica un riesgo relativo de 1,86 veces mayor de presentar CEC en 1998 que en 1992. La tasa más alta se obtuvo el año 1995 y se estimó en 8,99 por 100.000 hab.

Analizando las tasas de incidencia en relación al período de tiempo estudiado, observamos que éstas presentan variaciones, constatando un incremento de un 105% desde 1992 a 1998, con lo cual se calcula un riesgo relativo de presentar MM de 2,05 veces mayor en 1998 que en a 1992. En la figura 4 se evidencian

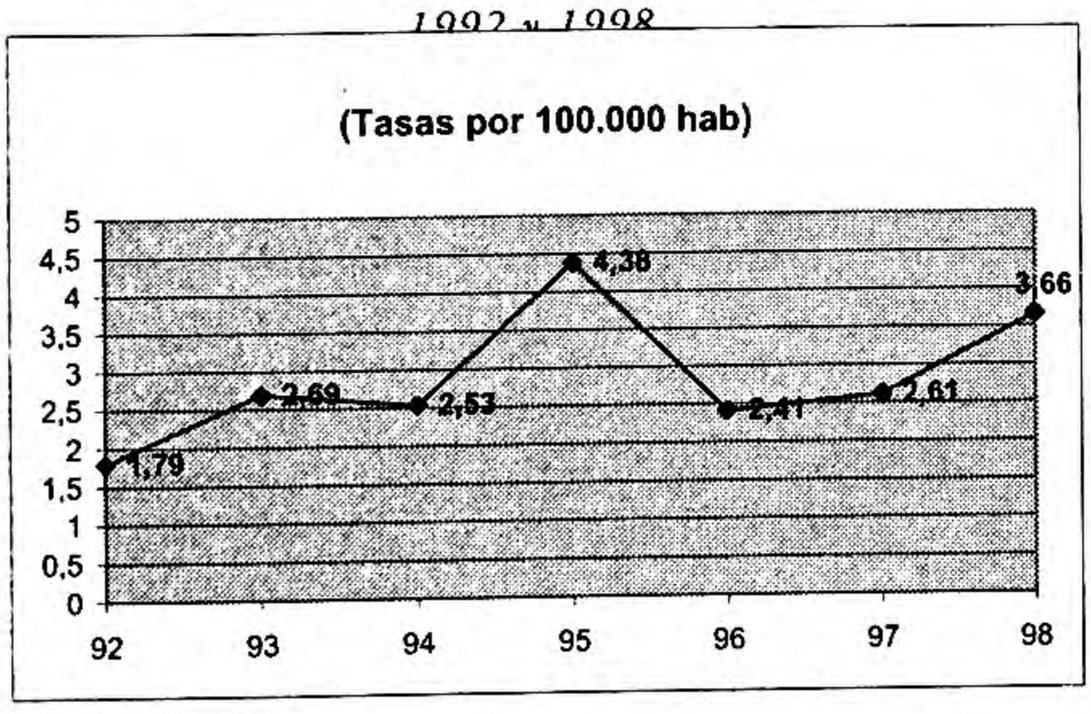
## Figura 3

*Incidencia anual de Carcinoma Espinocelular entre 1992 y 1998*



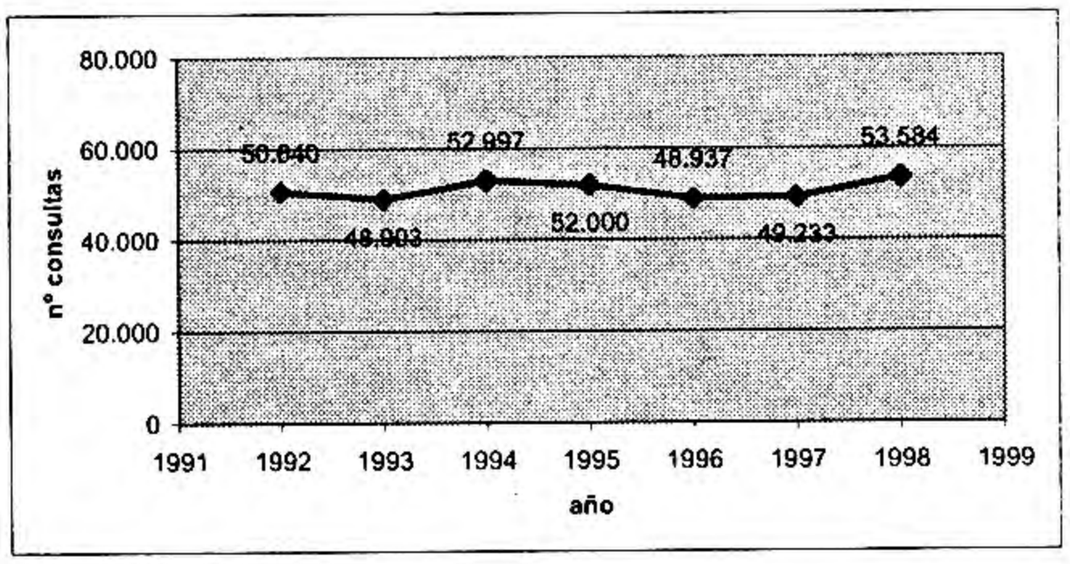

## Figura 4

*Incidencia por año de Melanoma Maligno entre 1992 y 1998*




## Figura 5

*Consultas totales a los Servicios de Dermatología de los 4 hospitales estudiados según año.*




las fluctuaciones que se presentan en relación al tiempo, obteniendo la mayor incidencia durante el año 1995, con una tasa de 4,38 por 100.000 habitantes.

**Discusión**

El presente estudio ha tenido por objetivo aportar información respecto de las características epidemiológicas y el comportamiento a través del tiempo de los distintos tipos de cáncer cutáneo en la población de nuestro país.

Del análisis de los tumores en general destaca que se ha producido un progresivo incremento de la incidencia, estimado en un 43% durante el período en estudio, lo que es concordante con la experiencia a nivel mundial, tanto en países anglosajones, como en países latinoamericanos[4-20]. Es importante destacar

que este fenómeno no puede ser explicado por un aumento en el número de consultas dermatológicas, dado que éstas se mantuvieron constantes en el intervalo de tiempo en estudio (figura 5).

En relación con carcinoma basocelular (CBC), la mayor incidencia se registró en el año 1995, con un valor de 21,8 por 100.000 habitantes y donde el riesgo relativo de presentar este tumor era de 2.26 veces mayor en relación con 1992. El incremento anual durante el período en estudio es de aproximadamente 2%, porcentaje comparable con algunos reportes en E.E.U.U. [22]. Por otro lado, los rangos de incidencia en nuestro estudio son de 9.7-11.2, la que es comparable a la documentada en Japón [26].

En cuanto a carcinoma espinocelular (CEC), la incidencia máxima en nuestra población estudiada fue de 8.9 por 100.000 habitantes en 1995, y presentó un incremento de 3.7 por 100.000 habitantes en 1992 a 6.8 por 100.000 habitantes en 1998, lo que se traduce en un aumento relativo de 86% en este lapso de tiempo, con un riesgo relativo de presentar CEC de 1.8 veces mayor en 1998 comparado con 1992.

Por otra parte, la tasa global promedio del CEC en el período de tiempo estudiado es de 6.9 por 100.000 habitantes, lo cual está muy por debajo de lo descrito para poblaciones caucásicas de Australia, correspondiente a 90 a 250 casos por 100.000 habitantes en un estudio entre 1985 a 1990 [29, 30, 39, 40].

Si bien la incidencia de CEC en nuestro estudio es menor que en otros países, el incremento de CEC es similar a otros estudios en países de Europa y Latinoamérica [41-43]. A pesar de existir esta tendencia al alza a nivel mundial, la mortalidad ha disminuido[27, 29], lo que puede deberse tanto al fomento en la educación y auto-examen, como a una mayor accesibilidad y cobertura médica para poblaciones con mayor riesgo.

Esta tendencia al incremento en la incidencia de CEC a nivel mundial podría ser explicada por la implementación de estrategias de pesquisa precoz de cáncer de piel aplicadas en Europa y EEUU, pero también podría estar relacionada con una mayor exposición a factores de riesgo [17, 44].

Respecto a melanoma maligno (MM), nuestro estudio evidenció que las tasas de incidencia en relación al período de tiempo estudiado presentaron fluctuaciones, constatando un incremento de un 105% desde 1992 a 1998, con un riesgo relativo de presentar MM de 2,05 veces mayor en 1998 en relación a 1992.

El incremento en la incidencia de MM a nivel mundial puede ser atribuido a varios factores. Este ha sido relacionado con la exposición intermitente e intensa a la radiación solar debida a los nuevos patrones sociales de fotoexposición, al adelgazamiento de la capa de ozono, pero también puede ser explicado por la implementación de campañas masivas para detección precoz; sin embargo, estudios demuestran que este incremento es real pues no sólo aumentan los casos de MM in situ producto de la detección precoz, sino también los casos de tumores en etapas avanzadas[16]. Este hecho se evidencia en la muestra estudiada, en la cual la mayor parte de los casos estudiados correspondían a MM invasivos [45], lo que también podría deberse a una consulta tardía de la población chilena.

Por otro lado, no obstante el incremento de casos en el tiempo, la tasa global promedio de incidencia de MM, calculada en este estudio fue de 2.87 por 100.000 habitantes, la cual nos asemeja más bien al resto de la población latinoamericana e hispana de USA [46], así como las tasas calculadas en España (3 por 100.000 habitantes) [34], y nos coloca muy por debajo de las tasas de incidencia de la población caucásica de países europeos y Australia, que oscila entre entre 8 y 77 casos por 100.000 habitantes, dependiendo del país estudiado [10, 14, 15, 47]. En Latinoamérica, la mayor cantidad de trabajos provienen de Brasil, con publicaciones aisladas de Puerto Rico, Argentina, México y Venezuela. En general, estos estu-

dios muestran un incremento de la incidencia anual de MM en el tiempo en dichos países [18,20 48].

En general, las tasas de cáncer cutáneo en nuestro estudio demuestran una clara tendencia al alza, en proporciones comparables a lo observado a nivel mundial, lo que podría relacionarse a los cambios en los patrones de fotoexposición, mayor exposición a los diferentes factores de riesgo y mayor información de la población respecto al tema. Sin embargo, nuestras tasas de incidencia permanecen muy por debajo de las registradas en los países anglosajones, lo que podría explicarse por un subdiagnóstico y por factores constitucionales, entre los que destaca el fenotipo de piel de la población estudiada [49]. En nuestro estudio medimos las tasas de incidencia de cáncer cutáneo en un grupo determinado dentro de la población chilena. Sería conveniente a futuro determinar las tasas en la población privada de nuestro país, por ejemplo.

En conclusión, este estudio de epidemiología del cáncer cutáneo, representa, en relación a la población analizada, uno de los mayores estudios de morbilidad de esta neoplasia entre los países de Latinoamérica.

En el futuro, se deben realizar mayores estudios en relación a las características de la epidemiología del cáncer cutáneo en Chile para clarificar su comportamiento en nuestra población, con el objetivo de establecer medidas preventivas eficientes a nivel poblacional.

*Referencias*


*1. Madronich S, Bjorn LO, Ilyas M, Cadwell MM.*
*"Changes in biologically active ultraviolet radiation reaching the Earth`s surface, In: Environment Effects of Ozone Depletion: 1991 update, Nairobi, Kenya: United Nations Environment Progamme, 1991; 1-13.*

*2. Jones AE, Shanklin JD.*
*Continued decline of total ozone over Halley Antartic since 1985. Nature 1995; 376.*

*3. Cabrera S, Fuenzalida HA.*
*Interanual variations of global UV radiation in Santiago, Chile (33.5ºC). Geophysical Research Letters 1999; 26: 2945-48.*

*4. Gloster HM, Brodland DG.*
*The epidemiology of skin cancer. Dermatol Surg 1996; 22: 217-26.*

*5. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, Stukel TA, Mott LA.*
*Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in New Hampshire, USA. New Hampshire Skin Cancer Study Group. Int J Cancer 1999; 81: 555-9.*

*6. Garbe C, McLeod GR, Buettner PG.*
*Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. Cancer 2000; 89: 1269-78.*

*7. Elder DE: Skin cancer:*
*Melanoma and other specific non-melanoma skin cancers. Cancer 1995; 75: S245-56.*

*8. Baccard M, Havard S, Souques M.*
*Prospective study of the incidence of melanoma in the Paris region in 1994. The PETRI Melanoma Group. Melanoma Res 1997; 7: 335-8.*

*9. Steetly A, Markoze H.*
*Changing trends in the epidemiology of malignant malanoma: Gender defferences and their implications for public health. Int J Epid 1995; 24: 897-907.*

*10. Miller DL, Weistock MA.*
*Non -Melanoma skin cancer in the United States: Incidence. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 774-8.*

*11. Strom SS, Yamamura Y.*
*Epidemiology of nonmelanoma skin cancer. Clin Plast Surg 1997; 24: 627-36.*

*12. Iversen T, Tretli S.*
*Trends for invasive squamous cell neoplasia of the skin in Norway. Br J Cancer 1999; 81; 528-31.*

*13. Gray DT, Suman VJ, Su WP, Clay RP, Harmsen WS, Roenigk RK.*
*Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin firts diagnosed between 1984 and 1992. Arch Dermatol 1997; 133: 735-40.*

*14. Hall I, Miller D, Rogers J, Bewerse B.*
*Update on the incidence and mortality from Melanoma in the United States. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 35-42.*

*15. Mackie RM, Hole D, Hunter LA, et al.*
*Cutaneous Malignant Melanoma in Scotland: incidence, survival and mortality, 1979-94. The Scotth Melanoma Group. Br J Dermatol 1997; 315: 1177-21.*

*16. Dennis L.*
*Analysis of the Melanoma Epidemic, both apparent and real. Arch Dermatol 1999; 135: 275-80.*

*17. Ko C, Walton S, Keczkes K, Bury H, Nicholson C.*
*The emerging epidemic of skin cancer. Br J Dermatol 1994; 130: 269-72.*

*18. Mendoca G.*
*Risco crescente de melanoma de pele no Brasil. Rev Saude Publica 1992; 26: 290-4.*

*19. Nasser N.*
*Incidencia de cancer de pele em Blumenau, 1980-1990. An Bras Dermatol 1993; 68: 77-8.*

*20. Criado P, Vasconcellos C, Sittard J, Valente N, Moura B, Barbosa G, Ichihara C.*
*Melanoma Maligno cutáneo primario: estudo retrospectivo de 1963 a 1997 no Hospital do Servidor Publico Estadual de Sâo Paulo. Rev Assoc Med Bras 1992; 45: 157-62.*

*21. Roberts LD.*
*Incidence of non-melanoma skin cancer in West Glamorgan, South Wales. Br J Dermatol 1990; 122: 399.*

*22. Urbach F.*
*Incidence of nonmelanoma skin cancer. Dermatol Clin 1991; 9: 751-5*

*23. Gloster HM Jr, Brodland DG.*
*The epidemiology of skin cancer. Dermatol Surg 1996; 22: 217-26.*

*24. Plesko I, Severi G, Obsitnikova A, Boyle P.*
*Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Slovakia, 1978-1995. Neoplasma 2000; 47: 137-42.*

*25. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J.*
*Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. Arch Dermatol 1999; 135: 781-6.*

*26. Ichihashi M, Naruse K, Harada S, Nagano T, Nakamura T, Suzuki T, Wadabayashi N, Watanabe S.*
*Trends in nonmelanoma skin cancer in Japan. Recent Results Cancer Res. 1995; 139: 263-73.*

*27. Robert A, Schhwartz, Howard L.*
*Carcinoma Espinocelular: En Fitzpatrick T. et al. Dermatología en Medicina General, 4º edición, McGraw-Hill, New York 1993; 74: 861-81.*

*28. Rook, Wilkinson, Elbling.*
*Carcinoma de células escamosas y carcinoma verrucoso: En Textbook of Dermatology 1998; 92-100.*
*29. Marks R. Squamous cell carcinoma. Lancet 1996; 347: 735-8.*

*30. Preston DS, Stern RS.*
*Non melanoma cancer of the skin. New Engl J Med 1992, 327: 1649-62.*

*31. Rowe DE, Carrol RJ, Day CL.*
*Pronostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. J AM Acad Dermatol 1992; 26: 976-90.*

*32. Gallagher RP, Ma B, McLean DI.*
*Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin from 1973 through 1987. J Acad Dermatol 1990, 23: 413-21.*

*33. Gray DT, Suman VJ.*
*Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. Arch Dermatol 1997; 133: 735-40.*

*34. Ródenas J.*
*Factores de riesgo del Melanoma Cutáneo (I). Factores de riesgo individuales: rasgos pigmentarios. Piel 1998; 13: 437-45.*

*35. Herd R, Cooper E, Hunter J, Mclaren K, Chetty U, Watson A, Gollock J.*
*Cutaneous malignant melanoma. Publicity, screening, clinics and survival. The Edimburgh experience 1982-90. Br JH . Dermatol 1995; 132: 563-70.*

*36. Leslie K. Dennis.*
*Analysis of the Melanoma Epidemic, both apparent and real. Arch Dermatol 1999; 153: 75-80.*

*37. Vibert PH, Mollat F, Ligen M, Dreno B.*
*Melanoma Screening Report of a Survey in Occupational Medicine. Arch Dermatol 2000; 136: 199-202.*

*38. Rook, Wilkinson, Elbling.*
*Textbook of Dermatology. Blackwell Science Ltd 1998; 2: 1737-9.*

*39. Serrano H, Scotto J, Shornick G.*
*Incidence of nonmelanoma skin cancer in New Hampshire and Vermont. JAm Acad Dermatol 1991; 24: 74-9.*

*40. Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M.*
*Non melanoma skin cancer mortality: a population base study. Arch Dermatol 1991; 127: 1194-7.*

*41. Oliveira I, Dunshee I, Brunstein, et al.*
*Neoplasias malignas de pele: lise epidemiological de 1242 pacientes operados. J Bras Med 1996; 71: 61-6.*

*42. Pascquali P, Camejo C.*
*Carcinoma espinocelular: estudio retrospectivo desde 1998-1992 del servicio de dermatología de Hospital Universitario de Caracas. Dermatol Venez 1993; 31: 149-54.*

*43. Carrillo C, Solano M, Palomino F.*
*Incidencia de las neoplasias malignas en piel de los pobladores de las regiones mineras del Departamento de Cajamarca. Rev Peru Med Trop 1992; 6: 11-18.*

*44. Chang A, Karnell L, Menck H.*
*The national Cancer Data Base Report on cutaneous and non cutaneous melanoma: a summary of 84, 836 cases from the past decade. The American College of Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 1998; 83: 1664-78.*

*45. Araya I, Zemelman V.*
*Estudio epidemiológico de Melanoma Maligno: Análisis del 70% de la población beneficiaria de la Región Metropolitana (1992-1998). Tesis Dra Irene Araya para obtener título de Dermatólogo.*

*46. Cress RD.*
*Incidence of cutaneous melanoma among non-Hispanic whites, Hispanics, Asians, and blacks: an analysis of California cancer registry data, 1998-93. Cancer Causes Control 1997; 8: 246-52.*

*47. Serraino D, Fratino L, Gianni W, Campisi C.*
*Epidemiological aspects of cutaneous malignan melanoma (review). Oncol Rep 1998; 5: 905-9.*

*48: Vásquez M, Latoni D, Sánchez J.*
*Melanoma Maligno en Puerto Rico Bol Asoc Méd P. R 1990; 82: 454-7.*

*49. Zemelman V, Alvarado O, von Beck P, Valenzuela C.*
*Assesment of skin type, eye and hair colour, freckles tendency in chilean adolescents. Abstract P-636. 8th EADV Congress, September 29-October 3, 1999, Amsterdam, The Netherlands. Citation: Journal of the European Academy of Dermatology and Venearology, 1990; 12: S321*

# Radiología en línea ¿nos alineamos?

[1] Dulia Ortega, [2] César García.

**Resumen**

*La utilización de historias clínicas en bases de datos computacionales y en línea, incluyendo las imágenes, es una realidad en países del primer mundo, con todas sus ventajas e inconvenientes.*

*Su implementación y uso trae consigo mejorías en los estándares de atención médica, docencia e investigación y permite a los pacientes tener un rol mas activo en el cuidado de su salud.*

*Pero también existen contratiempos; los principales están relacionados con la protección de la privacidad y la confidencialidad de los datos médicos de los pacientes contenidos en los registros en línea.*

*En radiología, las posibilidades de obtener imágenes digitales, archivarlas, procesarlas, movilizarlas en la red institucional o por Internet, unidos a los programas dedicados para estudios especializados, son una realidad.*

*En nuestro país, el tema es aún objeto de esfuerzos aislados, no coordinados por una política nacional en el área de la salud.*

**Summary**

*Computer-based patient records on line, including images, are a reality in the first world countries with their advantages and disadvantages. Its implementation and utilization improve health care standards, medical education and medical research allow patients have a more active role in their personal healthcare as well.*

*There are also some difficulties, the main one is how to protect adequately confidentiality and privacy of medical records.*

*Nowadays digital imaging, electronic storage, processing and transmission on line, besides dedicated software programs for specialized studies are an active part in the implementation of Radiology Departments.*

*In our country, this issue is subject to individual efforts without national policies in the health care field.*

*Key words: Radiology and radiologists, Internet, Computers, Medical records, confidentiality.*

[1]*Servicio de Radiología. Hospital Clínico Universidad de Chile*

[2]*César García M. Servicio de Radiología. Clínica Alemana de Santiago SA*

*Correspondencia:*
*Dra. Dulia Ortega T.*
*Servicio de Radiología Hospital Clínico Universidad de Chile.*
*Santos Dumont 999.*
*Fono 6788411.*
*Independencia. Santiago Chile.*

**"¿Te habrán mirado la radiografía María?"**

Comentario de la acompañante de una paciente, desconfiada de la rapidez en la entrega del resultado del examen.

La frase del ***epígrafe*** es una anécdota relatada por un conocido radiólogo, muy orgulloso de su recién inaugurado sistema de archivos computacionales, lo que

había agilizado grandemente el proceso de obtención y entrega de los exámenes, con una mejoría evidente del tiempo de espera del resultado.

Esta anécdota refleja dos posturas muy claras respecto al tema: la de aquellos que piensan que sus efectos son mayoritariamente positivos y quienes lo perciben como una amenaza real para los derechos de los pacientes, especialmente la confidencialidad, y demandan junto con la habilitación de las redes, seguridades para la efectiva protección de dichos derechos [1,2].

¿A que se debería esto?. La respuesta no es fácil y antes de intentar responderla es necesario revisar ciertos conceptos tanto tecnológicos como éticos.

En los países mas desarrollados, que son los que han investigado e implementado la informática y las Nuevas Tecnologías de Información y Conocimiento, éstas han alcanzado un sitial de primera importancia no solo en Medicina y Radiología, sino además en otras actividades fundamentales para la vida humana. Además, estas tecnologías están al alcance de la población general, incluidos los pacientes, quienes tienen mayor acceso a la información médica.

Sin pretender hacer un listado exhaustivo, esta tecnología es un sistema que permite archivar los datos de los pacientes en un registro de base computacional en línea, lo que trae ventajas desde el punto de vista operacional, no solo para la práctica médica diaria, sino también en investigación y docencia. En el área radiológica, la obtención de imágenes digitales, su transmisión a distancia, almacenamiento y procesamiento digital de varios tipos, permite una mejoría notable en la calidad de la atención radiológica.

Por otro lado, adelantos en los sistemas operacionales, y los métodos de conexión y transmisión por internet, como ISDN (Servicio Integrado de Voz y Datos) que permite transmitir con alta calidad y rapidez imágenes estáticas y móviles, o DSLA (Línea de Abonado Digital Asimétrica) que transforma las líneas telefónicas o pares de cobre en líneas de alta velocidad para transmitir datos, imágenes y sonidos con gran rapidez, han permitido combinar las funciones del computador, teléfono, fax, disco compacto y video.

Además, la extensión de los enlaces de fibra óptica y de los cables coaxiales, la aparición de telefonía móvil vinculada a Internet, unida al desarrollo de programas que permiten una navegación fácil en la red, hacen más accesibles aún las telecomunicaciones e informaciones de todas clases, tanto para los médicos como para los pacientes [3].

Las fichas clínicas de los pacientes en bases de datos computacionales en línea[1] son una herramienta que probablemente tendrá un gran impacto en la práctica de la medicina en el futuro inmediato.

Su implementación ha ido progresivamente aumentando, principalmente en los países desarrollados, e incluyen la información personal de salud de los pacientes, incluidas las imágenes con sus protocolos de archivo, transmisión e interconexión, y otros tipos de información médica general (protocolos y criterios de adecuación por ejemplo)[4].

Todo esto permite plantear la posibilidad de un sistema de atención médica basado, al menos en parte, en CPRs, en el cual los pacientes pueden participar activamente, al estar mas informados y en línea.

Sin embargo la existencia de un sistema como éste conlleva una serie de interrogantes, no fáciles de contestar, relacionadas con la confidencialidad, la calidad y continuidad de la atención entregada, validez y consistencia de la información disponible, y efectos sobre la relación médico - paciente, entre otros.

También está el problema de las acreditaciones, licencias y negligencias médicas de quienes hagan uso de este medio, para resolver consultas o informes, materias que adquieren una dimensión totalmente nueva [5].

La protección de la confidencialidad y la privacidad de la información contenida se ve amenazada por una serie de factores.

El número de personas autorizadas para acceder a la información de los registros médicos ha aumentado considerablemente con la premisa de algunas instituciones de la "necesidad de conocer".

El acceso se ha hecho mucho más fácil, lo que aumenta en forma importante la probabilidad de desclasificaciones no autorizadas, por parte del personal propio o de servicios contratados que pueden hacer uso indebido de éste (venta, chantaje).

La utilización de la información como un registro semipúblico por parte de empresas o el mismo gobierno que recolectan datos para investigaciones de controles de costos y vigilancia, por ejemplo epidemiológica, hace difícil restringir el acceso y probablemente la mayoría de estas investigaciones favorecen a las corporaciones que las financian y no directamente a médicos o pacientes [6].

La calidad de la información y de la atención médica disponible en línea debería garantizar el cumplimiento de las mejores normas y estándares en uso, situación que está siendo abordada con la elaboración de criterios de adecuación y protocolos de trabajo. Por este motivo se están implementando modelos multipropósitos de estos criterios (incluyendo radiología), para su uso e integración en los sistemas de registro en bases de datos computacionales. Es una línea que está en pleno desarrollo e investigación [7, 8].

En este mismo sentido, pero en el área técnica, después de la implementación y uso de los sistemas de CPR's han ido apareciendo los problemas de su utilización en el "mundo real".

Para evaluar, analizar, investigar y proponer soluciones, se han formado varios grupos multidisciplinarios, de los cuales hay dos que son los más importantes para nuestra área radiológica. Uno es la iniciativa Integrando la Empresa de la Atención de Salud[2], patrocinada conjuntamente por la Sociedad Radiológica de Norteamérica y el Sistema de Sociedades de Información y Administración de Salud.

El IHE proporciona un foro donde los prestadores y los administradores de salud en colaboración con los representantes de la industria pueden trabajar en conjunto para diseñar un marco de referencia que permita proponer soluciones a problemas o materias que sobrepasan el horizonte de cada grupo en particular. Se han dedicado a obtener que los diferentes sistemas computacionales del hospital compartan su información en forma fluida. Así han trabajado para mejorar el flujo de la información básica de los pacientes al interior del servicio de radiología, mejorar la consistencia de las imágenes y, compartirlas junto con la información entre los distintos servicios del hospital [9].

El otro grupo, está impulsado por el gobierno americano a través de la Biblioteca Nacional de Medicina, el Consejo Nacional Americano para la Investigación, y el Comité de Ciencias y Tecnologías de la Computación, quienes están trabajando en las aplicaciones en medicina y salud en general del proyecto denominado Internet: la Siguiente Generación[3] caracterizado éste como activo, inteligente, con esfuerzo garantizado. Ofrece una serie de ventajas y servicios al ser comparado con el actualmente en uso, como ser seguridad muy fuerte, integridad de los datos, baja latencia, nomadismo, tiempo real, gran ancho de banda y otros, cuyo detalle está fuera del ámbito de este artículo.

Una vez alcanzados sus objetivos se deberá implantar una red nacional de NGI que estará enfocada hacia la calidad del servicio, seguridad, privacidad e integridad de los datos. También habrá una mejor comprensión del impacto de las capacidades para aplicaciones en el campo biomédico nacional (salud pública, prestadores de salud, educación e investigación biomédica), especialmente en el área de los costos, acceso y calidad [10].

Una iniciativa similar está siendo propuesta en Gran Bretaña, bajo el auspicio del Departamento de Co-

mercio e Industria del Reino Unido en su Programa Foresight, que reúne a empresarios, científicos, voluntarios y gobierno. Incluye un panel de atención en salud, cuyas recomendaciones están siendo evaluadas en este momento para su desarrollo y posible aplicación futura en el Sistema Nacional de Salud de ese país [11].

En Chile, a pesar de la importante plataforma computacional existente, la revolución de Internet llegó tarde. Las empresas y el comercio están haciendo esfuerzos para caminar en esa dirección en forma constante y poder integrarse a ella. En el área estatal solo hay intentos aislados. Es notable el esfuerzo realizado por Impuestos Internos en este sentido[12].

En el sector de la salud, existen esfuerzos individuales, especialmente en telemedicina, como los de los Hospitales Clínicos de las Universidades Católica y de Chile, Universidad de Santiago, y los proyectos Argonauta y MINGA, vinculados al SNS y el proyecto Programa de Telemedicina Antártico (PROTEA) implementado por la Fuerza Aérea de Chile. No tenemos conocimiento de iniciativas globales, que tiendan a desarrollar esta tecnología para su futura implementación [13].

Sin lugar a dudas, la discusión sobre reforma en salud, actualmente conducida por el gobierno a través del Ministerio de Salud, puede ser el foro adecuado para promover su debate.

Por lo general, la introducción de nuevas tecnologías médicas se encuentra limitada por el costo de las mismas y por consideraciones de tipo ético mas que por la resistencia del grupo médico. Es probable que ello sea lo que ocurre en nuestro país, y es un fenómeno que también se da en otros países [1].

En Chile, en el ámbito de la población general, vale decir de los usuarios, la accesibilidad a la red no es muy alta (10-15% según distintas series) y quienes tienen acceso a ella, una gran proporción la utiliza únicamente en su lugar de estudio o trabajo.

Esto implica que la mayor parte de la población permanece ajena a la red, por lo que la mejoría en la accesibilidad es un imperativo para disminuir esta brecha tecnológica. Por este motivo, el Estado se encuentra evaluando un proyecto de telecentros unidos a la red (bibliotecas públicas, establecimientos educacionales, centros comunitarios, etc.) que es un primer paso para facilitar el acceso de la gente a la red.

Discusión:

La tecnología computacional y su impacto sobre las comunicaciones junto a la posibilidad que ofrece de manejar electrónicamente la información médica, incluidas las imágenes, proporciona indudablemente importantes beneficios para los prestadores de salud y los pacientes, cuya autonomía aumenta, conduce a la estandarización en tratamientos clínicos, avances en la investigación clínica y en los estudios de salud pública [14].

En el año 2000, los profesionales norteamericanos del área médica se ven enfrentados a un explosivo aumento de nueva información proveniente del Internet (Medline: 35.000 nuevas citaciones cada mes), a mayores demandas sobre los mismos médicos (aumento del número de pacientes, de los requerimientos administrativos y otros). Además, están tratando con una población de pacientes mas informados (en el área médica en particular).

Estudios conducidos para conocer la conducta de los pacientes en EEUU, demuestran que, 22 millones de americanos adultos buscan información de salud y médica en línea; 29% usa Internet para información médica; 70% navega en busca de información antes de consultar al médico.

Existen aproximadamente 5,5 millones de grupos de apoyo en línea y más de 10.000 sitios web relacionados con salud y medicina [15].

En medio de este panorama tecnológico asombroso aparecen problemas o dificultades en su uso, como por ejemplo los inconvenientes para hacer "conversar

amigablemente" los sistemas de obtención de imágenes digitales, su transmisión, archivo, despliegue en las estaciones de trabajo, interpretación y consulta, junto con los sistemas de información del hospital[4] y de radiología[5] entre sí de un modo expedito, para obtener idealmente un sistema radiológico sin placas o aún mas, un Departamento electrónico o un Hospital electrónico (sin soporte de papel).

El mismo problema del año 2000 es otro ejemplo de este tipo de dificultades.

También lo son las "caídas del sistema", las cuales si son repetitivas, entraban notablemente el trabajo en línea [16].

Otro grupo de reparos surgen desde el punto de vista ético.

El uso de estos sistemas, conectados a Internet o no, debe garantizar la confidencialidad y privacidad de los datos ingresados, dado que la información recolectada puede ser empleada en muchas acciones no previstas y pudiera servir a propósitos de vigilancia médica, lo que a su vez puede derivar en una supervisión no deseada de la vida personal.

Es por ello que además de los resguardos de accesibilidad predeterminada, limitada y controlada, claves de acceso, auditorias periódicas de seguridad, uso de programas de protección para la información transmitida por la red, junto a buenas acciones educativas a los usuarios autorizados, entre otras medidas, es necesario un acercamiento mas general a la protección de la privacidad, asunto que requiere de una acción legislativa promovida por los grupos mas interesados: médicos y pacientes [17,18].

Toda acción legislativa o reglamento debería considerar la información que puede ser accesible por terceras partes autorizadas y otra referida a los datos médicos personales que necesita del consentimiento de los pacientes para ser comunicada.

Es importante sentar esto pues de otro modo corremos el riesgo que los pacientes no entreguen toda la información requerida por temor a su utilización indebida, no autorizada.

El asunto es más complicado aun; un sistema de atención médica en línea permite a los pacientes ser mas participativos y comprender mejor las distintas opciones de tratamientos o procedimientos propuestos; pero NO a todos los pacientes.

El segmento de población que no tiene acceso a la red es vasto, por lo tanto es imperioso encontrar una manera de proteger y tratar a aquellos pacientes que son incapaces de utilizar o pagar por un sistema como este.

De otro modo, estaríamos alimentando un sistema de salud para pudientes y otro para desfavorecidos Esto no significa que sea necesario tener obligadamente un solo sistema de salud para todos: puede ser una opción, pero naturalmente hay otras [19, 20].

En un universo más amplio, que incluye a todos los que están relacionados con la "salud en línea", se han formado organizaciones cuyos propósitos principales son obtener que la información de salud en Internet sea confiable, proporcione contenidos de alta calidad, proteja la privacidad de los usuarios y adhiera a los estándares de las prácticas correctas para la atención de salud en línea y el comercio en línea.

La más importante de estas organizaciones es la Coalición para la Atención de Salud en Internet, quienes han desarrollado un Código de Ética para la Salud en Internet [21].

En Radiología, la conexión en línea ha permitido que los exámenes puedan ser transmitidos desde los sistemas de archivos electrónicos de imágenes, que las almacenan, hasta estaciones de trabajo donde son "mejoradas" y distribuidas para ser informadas o enviadas a las salas o consultas médicas, o estaciones remotas fuera de la institución principal. El flujo de imágenes es por cierto bi-direccional.

Esto se complementa con los sistemas de archivos de datos de las unidades de radiología (RIS) y del hospi-

tal (HIS), que en el futuro deberían estar integrados en un solo sistema operacional.

Los equipos conocidos como de reconocimiento de voz, que permiten dictado directo al computador, están siendo perfeccionados con rapidez. Su uso actual es restringido, con algunos problemas operacionales, pero su futuro parece ser promisorio, facilitando la confección y manejo del informe radiológico [23, 23].

Además existen programas dedicados que facilitan la obtención de imágenes virtuales, navegación por vasos o conductos, endoscopias virtuales, reconstrucciones en 3D, etc., lo cual da una idea de la complejidad de las imágenes que pueden ser movilizadas por la red, en lo que constituye la llamada tele radiología, para la cual ya existen normas del ACR[6], al igual que para el procesamiento de imágenes digitales.

En suma, la revolución en la tecnología de la información va a cambiar en forma dramática la práctica médica en general y radiológica en particular. Esta materia pone de relieve y destaca muchos temas éticos, incluidos la confidencialidad de los registros médicos electrónicos y la relación de ellos con la investigación y la administración de los sistemas de salud.

Se producirá al mismo tiempo un profundo cambio en la forma que los médicos aprenderán y accederán a la literatura médica.

Es una tecnología que llegó para quedarse: debemos aprender a convivir con sus fortalezas y debilidades. No podemos ni debemos subestimarla y nos corresponde a nosotros como radiólogos promover su discusión y difusión tanto en el plano académico y profesional como en las instancias que norman las políticas de salud del país.

[1] *CPR's : Computer-Based Patient Records*
[2] *IHE: Integrating Healthcare Enterprise*
[3] *NGI: Next Generation Internet*
[4] *HIS: Hospital Information System*
[5] *RIS: Radiology Information System*
[6] *ACR: American College of Radiology*

*Referencias*


*1. Lelliott P.*
*Editorial: Making clinical informatics work. BMJ 1994; 308: 802-3*

*2. Sheldon WS, Anderson JD.*
*Letter. Making clinical informatics work. BMJ 1994; 308: 1573*

*3. Kassirer JP.*
*The Next Transformation in the Delivery of Healthcare New Engl J Med 1995; 332: 52-4.*

*4. Tjabjono D, Kahn CE Jr.*
*Promoting the Online Use of Radiology Appropriatenesss Criteria. RadioGraphics 1999; 19: 1673-81*

*5. Kluge EH.*
*Advanced patient record: some ethical and legal considerations touching medical information space. Methods Inf Med 1993; 32: 95-103*

*6. Woodward B.*
*The Computer-Based Patient Record and Confidentiality. New Engl J Med 1995; 333: 1419-22*

*7. Kahn CE Jr, Pingree MJ, Longworth NJ.*
*A Multipurpose model of radiology appropriateness criteria. Acad Radiol 1998; 5: 188-97*

*8. Tang PC, Young CY.*
*Active guideliness: Integrating Web-Based Guidelines with Computer Based Patient Records. Proc AMIA Symp 2000 (20 suppl): 843-7*

*9. Channin DS.*
*Editorial: M. I-2 and IHE: Integrating the Healthcare Enterprise. Year 2. RadioGraphics 2000; 20: 1261-2*

*10. RSNA.*
*Tutorial: The Internet, Next Generation Internet, and its Medical Information/Education Resources. RSNA 86th Scientific Assembly and Annual Meeting 2000 Chicago III.*

*11. Mac Donald R.*
*News roundup Patients will consult doctors through a TV screen in 202. BMJ 2000; 321: 1490 (www. foresight. gov.uk)*

*12. Tironi E.*
*Opinión: Campeón mundial. El Mercurio 27 de diciembre 2000*

*13. Vargas V.*
*Informática Médica y Gestión en Salud. Revista Hospital Clínico Universidad de Chile 2000; 11: 170-85*

***14. Hodge JC Jr, Gostin LO, Jacobson PD.***
*Legal issues concerning electronic health information: privacy, quality and liability. JAMA 1999; 282(15): 1466-71*

***15. RSNA Tutorial:***
*Introduction to the Internet. RSNA 86th Scientific Assembly and Annual Meeting 2000 Chicago Ill.*

***16. Keen J, Wyatt J.***
*Back to basics on NHS. networking BMJ 2000; 321: 5-878*

***17. Anderson R.***
*Education and Debate. Clinical System Security: interim guidelines. BMJ 1996; 312: 109-111*

***18. Horner S.***
*Letters: Confidentiality of information on NHS network must be addressed. BMJ 1996; 312: 579*

***19. Epp J.***
*Achieving Health for All: a framework for health promotion, (Ottawa: Health and Welfare Canada, 1986)*

***20. Josefson D.***
*News. US doctors consider access to health care for all. BMJ 2000; 321: 1491*

***21. Internet Healthcare Coalition.***
*e-Health ethics Initiative. www.ihealthcoalition.org/community/ethicshtml (accessed 06/26/2000)*

***22. Heilman RS.***
*Voice Recognition Transcription: Surely the Future but Is It Ready? RadioGraphics 1999; 19: 2*

***23. Ramaswamy MR, Chaljub G, Esch O, Fanning DD, van Sonnenberg E.***
*Continuous Speech Recognition in MR Imaging Reporting: Advantages, Disadvantages, and Impact. AJR 2000; 174: 617-22*

# Carcinoma hepatocelular: generalidades y enfoque terapeútico

Carlos Gil La Rotta.

**Resumen**

*El carcinoma hepatocelular es la neoplasia primaria maligna más frecuente del hígado. En este artículo se revisan los aspectos epidemiológicos, diagnósticos y terapeúticos de esta enfermedad.*

**Summary**

*The most important malignant tumor of the liver is the hepatocellular carcinoma. This paper reviews the epidemiology, diagnostic tools and therapies.*

*Centro de Gastroenterología Hospital Clínico Universidad de Chile*

**Aspectos Epidemiológicos.**

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria del hígado más frecuente. Es de presentación universal, su incidencia varía en las diferentes regiones geográficas, siendo alta en el extremo oriente y el África Subsahariana, donde se han reportado incidencias de hasta 100 casos por 100.000 habitantes en un año. Se cataloga como áreas de mediana incidencia, los países europeos mediterráneos, donde se ha reportado una incidencia de 6 por 100.000 habitantes año. Las áreas de baja incidencia son aquellas donde los índices son menores a 3 casos por 100.000 habitantes, como el norte de Europa, Australia y los Estados Unidos[1, 2]. La edad de presentación más frecuente oscila entre los 50 y los 70 años[2], salvo en Asia y África, donde se ha apreciado una mayor incidencia en grupos de 30 a 40 años[2]. Es mas frecuente en varones, con una proporción de 2: 1 pudiendo en algunos casos llegar hasta 9: 1[2]. En Chile, se ha descrito mas frecuentemente en hombres en una proporción aproximada de 2:1[4,6,31].

**Aspectos etiológicos**

**1. Aflatoxinas:** La aflatoxina B es un metabolito producido por hongos del genero Aspergillus (A. Flavus, A. Parasiticus), los cuales se desarrollan en cereales almacenados en condiciones de alta temperatura y humedad. Su mecanismo de acción aun no es claro, pero hay estudios que plantean una mutación

de guanina a timina en el gen supresor p53, localizado en el cromosoma 17p[1, 2, 3].

**2. Virus de la Hepatitis B(VHB)**: Se plantean dos mecanismos: uno a través de su integración en una forma directa al genoma del hepatocito del huésped y el otro a través del aumento de las mitosis, como consecuencia de una mayor regeneración del hígado con daño hepático crónico. [3, 9].

**3. Virus de la hepatitis C(VHC)**: Puede tener un efecto sinérgico cuando existe una coinfección con el VHB, a través del mecanismo regenerativo del hígado producto del daño hepático, causado por estos virus[3]. A diferencia del VHB, no parece integrarse al DNA del hepatocito del huésped. Hashem et al. han observado que la asociación de cirrosis por VHC y alcoholismo, aumentan él numero de casos de CHC en relación a cada uno de ellos por separado.[7]

**4. Alcohol:** Un 5 a 15% de los alcohólicos con cirrosis desarrollará un CHC [3]. Actualmente con la mayor sobrevida de estos pacientes producto de los mejores tratamientos de la hipertensión portal y las complicaciones propias de la cirrosis y mejores imágenes diagnósticas, se han reportado mayores tasas de incidencia del CHC en estos pacientes, en especial si se asocian al VHC y VHB. En nuestra casuística, un 27% de los HCC se asociaban con cirrosis alcohólica[31]. Se discute si el alcohol y sus metabolitos pueden inducir anomalías en los mecanismos de síntesis y reparación del DNA, o se relaciona más bien con la evolución natural de la cirrosis[3].

**5. Asociación de la Cirrosis:** El 80% de los CHC se asocian a cirrosis[3]. En nuestro medio, Manterola et al lo describen con mayor incidencia en hígados no cirroticos[4]. Dos trabajos realizados en nuestro hospital describen hasta un 75% de CHC asociado a la cirrosis[6,31]. El CHC se puede presentar en toda cirrosis independiente de su etiología, siendo menos frecuente para la cirrosis autoinmune y biliar primaria [33].

**6 Factores menos frecuentes**: Entre otros se mencionan las hormonas sexuales y los anabolizantes. Los anticonceptivos se han asociado con el desarrollo de CHC en algunas pacientes que los han usado en forma prolongada. Sin embargo es una situación controversial, al igual que él habito tabaquico y el uso algunos medios de contraste como el thorotrast, que contiene dióxido de torio. También hay comunicaciones en pacientes con clonorchis sinensis[1, 2, 3].

**Cuadro clínico**

Como toda neoplasia en sus estadios iniciales e incluso avanzados, puede no presentar síntomas y constituir un hallazgo en los exámenes complementarios de los pacientes con cirrosis. Los CHC pueden evidenciarse en imágenes de pacientes con ascitis [2]. Entre los síntomas y signos están: la ictericia, encefalopatia hepática, dolor abdominal, hemorragia digestiva y masa palpable de consistencia dura en el hipocondrio derecho. Casi todos estos síntomas son propios de la cirrosis, más que del tumor. En nuestra experiencia, un tercio fueron asintomáticos y se sospecharon por ecotomografía y/o tomografía computada abdominal(TAC) y/o niveles séricos altos de Alfafetoproteina (AFP). Otro tercio se descubrió a raíz de estudios imagenológicos en pacientes con cirrosis descompensada y en el tercio restante su diagnostico se sospecho por clínica, durante un acto operatorio y en casos aislados fue un hallazgo de la necropsia [31].

**Métodos diagnósticos**

Él diagnostico del CHC se basa en la sospecha clínica en pacientes cirroticos y se corrobora con los marcadores tumorales, imágenes y la histopatologia[11]. Dentro de los marcadores tumorales, los valores séricos de Alfafeto proteína[14,16] constituyen diagnostico si son superiores a 400 ng/ml. Valores inferiores, pero mayores a 20 ng/ml, deben ser correlacionados con las imágenes diagnósticas [11,14,32], y de ser posible con la biopsia. Otro marcador poco usado en clínica es la desgamacarboxiprotrombina[14].

Dentro de las imágenes diagnosticas, resultan útiles ecotomografía abdominal(ECO), TAC abdominal, resonancia nuclear magnética [8, 11] y angiografía selectiva del hígado. Mucho menos útil es el cintigrama hepático [11,14].

Métodos poco habituales. Son la laparoscopía, al igual que la laparatomía abdominal, como parte del tratamiento o como hallazgo en los pacientes cirróticos sometidos a trasplante hepático u otras cirugías abdominales.

**Tratamiento**

Al tratar un CHC se deben tomar en cuenta dos aspectos. Por una parte la cirrosis y su grado de insuficiencia hepática, y por otra el tumor y su tamaño. Los diferentes grupos de estudio y tratamiento del CHC han ideado clasificaciones, que nos permiten correlacionar el tamaño y el estado del tumor, con el grado de insuficiencia hepática. Estas se detallan en las tablas 1, 2, 3 y 4[14, 15, 16, 17, 4].

Una vez conocidas las características del tumor y la condición clínica del paciente, el tratamiento del CHC plantea tres objetivos: 1- La curación definitiva del tumor, lo cual puede lograrse con el trasplante hepático ortotopico o la resección del tumor. Esta ultima tiene alto riesgo de recurrencia, lo que obliga a una selección óptima de los casos a tratar. 2- reali-

Tabla 1

*Clasificación de Okuda en casos de CHC*

| | Tamaño del Tumor >50% | Tamaño del Tumor <50% | Ascitis | | Albúmina <3gr/dl | Albúmina >3gr/dl | Bilirrubina. >3mg/dl | Bilirrubina. <3mg/dl |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Estadio** | (+) | (-) | (+) | (-) | (+) | (-) | (+) | (-) |
| I | (-) | (-) | (-) | | (-) | | (-) | |
| II | | | 1 o 2 (+) | | | | | |
| III | | | 3 o 4 (+) | | | | | |

*(+) = signo de enfermedad avanzada.*

Tabla2

*Capacidad funcional en casos de CHC (PERFOMANCE STATUS TEST. PST)*

| | |
|---|---|
| **Grado 0** | **Asintomático** |
| **Grado I** | **Sintomático Actividad Física Normal.** |
| **Grado II** | **Incapacidad Moderada.** |
| **Grado III** | **Incapacidad Activa Mínima.** |
| **Grado IV** | **Invalidez** |

## Tabla 3

*Clip Scoring System en Carcinoma Hepatocelular*

| Variable | | Puntos |
|---|---|---|
| A Child Pugh A | | 0 |
| B | | 1 |
| C | | 2 |
| B Morfología Del Tumor | | |
| 1 Nódulo Unico <50% | | 0 |
| 2 Varios Nódulos <50% | | 1 |
| 3 Extensión | > 50% | 2 |
| C Alfafetoproteina | | |
| <400ng/ml | | 0 |
| > 400ng/ml | | 1 |
| D Trombosis De La Porta | | |
| No | | 1 |
| Sí | | 2 |

*Sumatoria de A+B+C+D con puntajes bajos mejor pronóstico.*

## Tabla 4

*Clasificación de Barcelona sobre Carcinoma Hepatocelular (BARCELONA LIVER CLINIC CÁNCER. BCLC)*

| Estado | PST | Compromiso Tumoral | Okuda | Función hepática |
|---|---|---|---|---|
| A1 | 0 | Simple < 3cm | I | Bil Normal, porta Normal. |
| A2 | 0 | Simple < 3cm | I | Bil. Normal. Hipert.. Portal. |
| A3 | 0 | Simple < 3cm | I | Bil Alt. Hipertensión Portal |
| B | 0 | 3 nódulos < 3cm | I-II | Child-Pugh A –B. |
| C | 1-2 | Invasión Vascular Extrahepatico. | | |
| D | 3-4 | Terminal | III | Child-Pugh C. |

*Estados A y B susceptibles de mejor propuesta terapéutica.*

## Tabla 5

*Etapificación de Carcinoma Hepatocelular por TNM*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Estado | I | T1 | N0 | M0 |
| Estado | II | T2 | N0 | M0 |
| Estado | III | T1 | N1 | M0 |
| | | T2 | N1 | M0 |
| | | T3 | N0, N1 | M0 |
| Estado | IVA | T4 | Otros N | M0 |
| | IVB | Otros T | Otros N | M1 |

*T, Tumor primario; N, nódulos linfáticos hiliares,*
*M, Metástasis a distancia.*

zar tratamientos no radicales para intentar por un lado una posible curación definitiva y/o ser una terapia paliativa. Esto se aplica a pacientes con tumores de similares características a los tratados por la cirugía, pero con reserva hepática más comprometida, o con contraindicaciones para la cirugía. 3 Terapia netamente paliativa o de apoyo, al tratarse de casos de tumores de gran tamaño y/o metastásicos, muchos de los cuales simultáneamente tienen mala función hepática de reserva.

De acuerdo a lo anterior se describen cuatro grupos de probabilidades terapéuticas: Terapia Quirúrgica, Terapia Ablativa Local, Quimioterapias sistémica y/o paliativas locales y finalmente sintomáticas y otros agentes. Las indicaciones de cada una de ellas por separado o combinadas no están del todo definidas. En la tabla 6 se mencionan las terapias sugeridas por el grupo de Barcelona en las cuales se correlaciona el estado clínico con el tamaño del tumor. [17, 18, 19, 20, 21].

**A. Tratamiento quirúrgico**

Comprende el trasplante hepático, el cual esta indicado de acuerdo con el BCLC en tumor único menor a 3 cms, o tres nódulos menores a 3cms, con estado A, PST 0, Okuda I II o pacientes Child C sin enfermedades asociadas, pero con tumores no mayores a 3cms. Algunos grupos de estudio plantean mejores resultados y recomiendan realizar quimioembolización arterial del tumor previo o durante la espera del trasplante hepático, también se han ensayado terapias ablatibas locales en especial la alcoholización del tumor[20].

La resección quirúrgica esta indicada según el BCLC en pacientes con nódulo único menor a 3cms, Okuda 12, Estado A, PST 0 a 2, Child A, presión portal menor a 10 mm de Hg, algunos grupos plantean hacer resecciones en tumores hasta de 5cms sin embargo cada vez que el tamaño del tumor aumenta mayor es el riesgo de invasiones satélites incluyendo las vasculares, lo cual implica irresecabilidad del tumor o aumento de la residiva a corto plazo, la supervivencia promedio de los trasplantados y resecados quirúrgicamente de acuerdo con el grupo de Barcelona es

Tabla 6

*Tratamiento para Carcinoma Hepatocelular propuesto por BCLC en Pacientes cirróticos*

| Estado | Tratamiento propuesto | 1ª y 2ª Elección |
|---|---|---|
| **Estado A: CHC Temprano.** | | |
| **A1** | **RADICAL** | **Resección Quirúrgica.** |
| **A2** | | **Resección Quirúrgica, trasplante hepático, tratamiento percutáneo.** |
| **A3 y A4** | | **Trasplante hepático.** |
| **Estado B: CHC Intermedio** | **PALIATIVO** | **Tratamiento percutáneo Embolizacion arterial, Quimioembolizacion arterial asociado o no a tratamiento percutáneo.** |
| **Estado C: CHC Avanzado** | **PALIATIVO** | **Nuevos Agentes.** |
| **Estado D: CHC Terminal** | **SINTOMATICO** | **Tratamiento de Soporte.** |

84 y 85% a un año respectivamente, 74% y 62% a los 2 años y 74% en trasplantados y 51% en resección quirúrgica a los 5 años [17].

**B Terapias ablativas locales**

La detección precoz del CHC ha aumentado él numero de pacientes trasplantables o resecables. Esto no siempre es posible, ya sea por la escasez de donantes, o por lo avanzado de la cirrosis y/o enfermedades asociadas. Para ellos, existen alternativas de terapias locales, cuyos índices de sobrevivencia oscilan entre los más bajos (producto de la evolución natural de la enfermedad), hasta similares a los obtenidos con el trasplante y la resección quirúrgica. Con el mejoramiento en las técnicas radiológicas y la posibilidad de llegar a la lesión tumoral a través de agujas guiadas ya sea por TAC o ECO, es posible la destrucción o necrosis local del tumor. Esto puede lograrse mediante los siguientes métodos: 1. Inyección de etanol percutáneo, 2. Inyección de Acido Acético Percutáneo, 3. Coagulación con Microondas, 4. Coagulación con Radiofrecuencia, 5. Destrucción con láser y 6. Crioterapia, [15, 18, 19].

Todos estos métodos parecen tener igual índice de eficiencia en la destrucción del tumor y supervivencia del paciente, pero faltan trabajos para evaluar cuál de ellos sería el mejor y técnicamente menos complicado en cada caso. Estos están indicados en pacientes con lesión única menor a 3cms y 3 lesiones menores a 3cms, estados 1 y 2 de Okuda, PST 0 a 2, Estado A del BCLC, Child A y B. Los más utilizados actualmente son:

1. La inyección de etanol percutáneo (IEP), se hace con guía ecográfica a través de una aguja, llegando al sitio de la lesión donde se produce una necrosis por desnaturalización protéica, deshidratación celular y oclusión de pequeños vasos. Se usa en general en lesiones menores a 3cms, aunque también hay trabajos en tumores de mayor tamaño con resultados aún en evaluación. Está contraindicado en pacientes con ascitis severa, trastorno hemorragíparo asociado a la cirrosis no corregible, ictericia obstructiva y metástasis a distancia. La sobrevivencia a 5 años oscila entre 28 y 51% [18, 19, 24]. Dentro de los efectos adversos de la técnica se mencionan principalmente fiebre, dolor, e intoxicación alcohólica. Entre las posibles complicaciones, se ha descrito casos de hemorragia intraperitoneal, hemobilia, absceso hepático e implante tumoral en el trayecto de punción[18, 19].

2. La inyección de ácido acético (IAP) tiene un principio similar a la IEP, el que teóricamente tiene mayor probabilidad de ingresar a las células tumorales. Sin embargo en la práctica se ha visto que es similar al IEP. Hay trabajos con mayor eficiencia y un 25% menos de sesiones para IAP con relación a IEP, pero también hay estudios que muestran similaridad y otros con mejores resultados con el etanol[18, 19].

3. La ablación por radiofrecuencia es un método de destrucción tumoral, en el cual con una aguja guiada por eco o por TAC se accede al tumor y se envían ondas, las cuales generan energía calórica que produce necrosis del tumor. Tiene la ventaja teórica de requerir menos sesiones que la alcoholización y la posibilidad de delimitar con seguridad el área sobre la cual se va a ejecutar la destrucción tumoral. En general el promedio de sesiones para destrucción tumoral sería menor respecto a la alcoholización 1,20 sesiones por 5 sesiones de alcoholización, lo cual disminuye el riesgo de complicaciones. Sus indicaciones y contraindicaciones son similares a las enumeradas para los métodos de ablación local y la IEP [25, 26, 28].

**C. Quimioterapia y/o terapias paliativas locales.**

Este grupo de terapias tiene un fin paliativo y se aplican básicamente a los pacientes con tumores mayores a los 5 cms, y con compromiso avanzado de la reserva hepática sin llegar a ser terminales, Comprende la embolizacion arterial hepática (EA), procedimiento en el cual se ha usado como embolizantes gelatina, microesferas, coloides y coagulantes entre otros. Estos tienen como fin producir destrucción tumoral a través de la isquemia y necrosis secundaria,

La Quimioembolización arterial hepática (QEA) usa lipiodol más quimioterápicos y tiene como fin lograr una mayor penetración y fijación local de medicamentos como la adriamicina, doxorubicina, mitomicina entre otros sobre la lesión tumoral. Con esta terapia se ha logrado disminución en el tamaño del tumor, pero no se ha logrado mejorar la sobrevivencia, están contraindicados en trombosis de la vena porta y gran alteración de la función hepática[23, 24, 27].

Por otra parte la quimioterapia sistemica no ha logrado mostrar grandes remisiones y presenta un rango de sobrevivencia promedio de 6 meses. Además existen riesgos de toxicidad y/o descompensación en la deteriorada función hepática[18].

**D. Tratamientos sintomáticos y otros agentes.**

Los pacientes con escasas posibilidades terapéuticas son aquellos con tumores mayores a 5cms., Child C, compromiso vascular y/o metástasis locales o a distancia, tienen un promedio de sobrevida de 6 meses requiriendo tratamiento solamente sintomático.

Como el CHC presenta receptores hormonales para estrogenos y androgenos, se han hecho intentos de tratamientos con un bloqueador de los estrogenos (Tamoxifeno), sin evidencias de grandes beneficios terapéuticos[29].

Otros receptores del CHC son los receptores a la somatostatina. Con el uso de esta y el octeotride un análogo sintético se ha descrito reducción de los niveles de la alfafetoproteina y una mejor sobrevida del grupo estudiado[30], lo anterior esta en periodo de una evaluación más amplia.

Finalmente el Interferon, como parte del tratamiento de los virus potencialmente carcinogenicos del hígado no ha mostrado reducción ni mejoría del CHC. pero si hay evidencia que el realizar una terapia antiviral con interferon y otros fármacos se puede prevenir la probabilidad de llegar al CHC(18). En el futuro, las innovaciones en este campo pueden provenir de los avances en la terapia genica[18].

*Referencias*


*1. Martínez F.*
*Tumores del hígado en Manual de hepatología, Linda Muñoz, Ediciones Cuellar, primera edición Guadalajara México 1994; 12-1-12-24.*

*2. Castells A, Bru C. Bruix J.*
*Cáncer primitivo del higado, Gastroenterología y Hepatologia Tomo II, Jorge Valenzuela Joan Rodes, Editorial Mediterráneo, primera edición 1997; 908- 913.*

*3. Martínez F J.*
*Epidemiología y etiología del hepatocarcinoma, Rev. Esp. de Enf Dig 1994; 86; 3: 665-71*

*4. Manterola C, Muñoz S.*
*Hepatocarcinoma. Descripción de características clínicas verificadas en una región del sur de Chile. Rev Méd Chile 2000; 128: 887-95.*

*5. Manterola C, Roa I.*
*Carcinoma hepatocelular. Aspectos generales del diagnóstico y tratamiento. Rev Méd Chile 1996; 124: 469-79.*

*6. Smok G.*
*Carcinoma primitivo del hígado, estudio de 85 casos de necropsia. Rev Méd Chile, 1986; 114: 653- 58.*

*7. Hashem B, El-Serag A.*
*Risk Factors for the Rising Rates of Primary Cancer in the United States. Arch Intern Med 2000; 160: 3227-30.*

*8. Ward J, Guthrie JA, Scott DJ, Atchley J, Wilson D, Davies MH et al.*
*Hepatocellular carcinoma in the cirrhotiic liver: Double-Contrast MR Imaging for Diagnosis. Radiology, 2000: 216: 154-62.*

*9. Beasley R, Hwang L, Lin y Chien C.*
*Hepatocellular carcinoma and Hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. Lancet 1981; 2: 1129-33.*

*10. Collierand J, Sherman M.*
*Screening For Hepatocellular Carcinoma, Hepatology 1998; 27: 273-9.*

*11. Masatoshi K.*
*Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Premalignant/Borderline lesions. Sem Liv Dis: 1999; 19: 297-309.*

*12. Di Bisceglie A, Carithers RL, Gores GJ.*
*Hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998; 28: 1161-5.*

*14. Everson G.*
*Increasing Incidence and pretransplantation Screening of Hepatocellular Carcinoma. Liver trasplantation 2000; S2 – S10.*

*15. Okuda K, Ontsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okasaki N, Hasegawa H, et al.*
*Natural history of hepatocellular carcinoma and Prognosis in relation to treatment. Cancer 1985; 56: 918-27.*

*16. The Cáncer of the liver Italian program (CLIP) investigators.*
*Prospective validation of the Clip score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000; 31: 840 -5.*

*17. Llovet J, Concepcio B, Bruix J.*
*Prognosis of hepatocellular Carcinoma: The BCLC Stating Classification. Sem Liv Dis 1999; 19: 329-38.*

*18. J Llovet, M Sala, Bruix J.*
*Nonsurgical Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Liver Trasplantation 2000; 6: S11-S15.*

*19. Okada S.*
*Local Ablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma, Sem Liv Dis 1999; 19: 323-8.*

*20. Bismuth H, Majno P, Adam R.*
*Hepatocelular carcinoma: from ethanol injection to liver transplation. Aeta Gastroenterol Belg 1999; 62: 330-41.*

*21. Mor E, Kaspa RT, Sheiner P, Schwartz M.*
*Treatment of Hepatocellular Carcinoma Associated with Cirrhosis in the era of Liver Trasplantation. Ann Intern Med 1998; 129: 643-53.*

*22. Nakakura E, Choti M.*
*Hepatocellular Carcinoma: Current Management Recommendations. Adv in Oncol 2000; 16: 12-8.*

*23. Bruix J, Llovet J, Castells A, Montana X, Bruc, Ayuso MC, et al.*
*Transarterial embolization versus Symptomatic treatment in patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of randomized, Controlled trial in a single institution. Hepatology 1998; 27: 1572-9*

*24. Ishii H, Okada S, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Tarayama T, et al.*
*Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneus ethanol injection. Cancer 1996; 77: 1781-6.*

*25. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T.*
*Tumor Ablation with radio-frequency energy. Radiology 2000; 217: 633-46.*

*26. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS.*
*Small hepatocellular carcinoma: Treatment With Radio-frecuency ablation versus ethanol Injection. Radiology 1999; 210: 655-61.*

*27. Groupe d'etude et de traitement du carcinome hepatocellulaire.*
*A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. New Eng J Med 1995; 332: 1256-61.*

*28. M. Colleoni, Audisio RA, De Braud F, Fazion, Martinellig, Goldhirsch A. Med et al.*
*Practical Considerations in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Drugs; 1998; 55(3): 367-81.*

*29. Liu CL, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Poon RT, Wong J.*
*Treatment of advanced Hepatocellular carcinoma with Tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized Study, Am J Gastroenterol 2000; 95: 218-22.*

*30. Koroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousus ON.*
*Treatment of the hepatocellular carcinoma with octeotride: a a randomised controlled Study. Gut 1998, 42; 442-7.*

*31. Gil LC, Pimentel C, Brahm J, et al.*
*Características clínico-patológicas y factores etiológicos del hepatocarcinoma en Chile. Estudio de 7, 5 años (1987-1994), Gast Latinoam. 1994; 5: 46*

*32. Sato Y, Nakataka K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, et al.*
*Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. New Eng J Med 1993; 328: 1802-6.*

*33. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ.*
*Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis. Dig Dis Sci 2000; 45: 1944-8.*

# Dermatitis atópica: Etiopatogenia, diagnóstico y manejo terapeútico.

[1]Luis Valda, [1] Julia Oroz, [2] Paola Castillo.

**Resumen**

*La atopia es una condición hereditaria asociada a una hiperreactividad de los sistemas inmune, nervioso y de un órgano periférico: piel, mucosa rinosinusal y bronquial.*

*La dermatitis atópica es la principal expresión clínica de la atopia cutánea. Este desorden cutáneo ha incrementado en la última década y su manejo y tratamiento implican un elevado costo económico para el sistema de salud. Por esta razón hoy día muchos investigadores se han dedicado a estudiar su etiopatología para un mejor futuro terapéutico de la dermatitis atópica*

**Summary**

*Atopy is a hereditary condition associated with hipereactivity of the immune-nerve system and perypherical organ: skin, rhinosinusal mucosae and bronquial mucosae.*

*Atopic dermatitis is the main clinical expression of this atopy in the skin. This dermatological disorder has increased in the last decade and its management and treatment means a high economical cost for the health system. For this reason nowdays many scientists are dedicated to study the ethyopathogenesis behind atopic dermatitis to improve its treatment.*

*[1]Médico Becado*
*Hospital Clínico*
*Universidad de Chile*
*[2]Servicio de*
*Dermatología, Hospital*
*Roberto del Río*

## Introducción

El término ***atopia***, etimológicamente significa: diferente, extraño, fuera de lugar, se refiere a un estado de hiperreactividad de los sistemas inmune y nervioso además de un tercer órgano de shock periférico: piel, mucosa de vías aéreas superiores y/o mucosa bronquial, y clínicamente corresponden a dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma bronquial respectivamente. La **dermatitis atópica** (**D.A.**) es un proceso inflamatorio de la piel secundario a dicha alteración inmune-nervioso-cutánea.

## Aspectos históricos

En 1607 Helmont describe una erupción pruriginosa asociada con asma. En 1884 Hebra relata una enfermedad crónica pruriginosa de los pliegues cutáneos, denominándola micosis flexuratum. En 1892 Besnier describe la presencia de un prurigo diastésico. En 1923 Coca y Cooke definen el término de atopía,

pero es en 1933 que Sulzberger en definitiva introduce el término dermatitis atópica.[1]

**Definición**

Es una dermatosis inflamatoria, recidivante y pruriginosa de curso impredecible y trasmisión genética.

**Aspectos epidemiológicos**

Las manifestaciones de atopía ya sea dermatitis, rinitis o asma se observan en el 22.5% de la población. La incidencia de la dermatitis atópica oscila entre 3 y 5%, esta cifra se incrementa a un 6 a 8% en estudios realizados en hospitales pediátricos [2, 3]. Afecta más al sexo femenino que al masculino, con una relación de 2:1 [2]. La enfermedad es de alto costo para la familia y la comunidad. En los E.E.U.U. se gastan 364 millones de dólares anualmente en el tratamiento de niños atópicos. En el Reino Unido las cifras alcanzan 288 millones de libras esterlinas[3]. Los adultos atópicos representan un grupo que desarrolla frecuentemente afecciones ocupacionales, lo que involucra una pérdida considerable de horas trabajadas.

La D.A. aparece particularmente en caucásicos y orientales y es más común en países altamente industrializados, donde se ha visto que son los inmigrantes o gente con un estado socio-económico alto los que más sufren esta patología.

**Etiopatogenia**

La D.A. se desarrolla a partir de factores intrínsecos y extrínsecos que actúan sobre una base genética propia del individuo.

***a) Factor genético***

El 70% de los portadores de D.A. tienen historia familiar de atopía. Se postula la existencia de una herencia poligénica multifactorial. Si un progenitor es atópico existe un 60% de posibilidades de que el hijo lo sea; cuando ambos padres tienen la afección, la posibilidad sube a 80%. Las familias no atópicas tienen un 19% de posibilidades de tener un hijo atópico. Los gemelos homocigotos presentan mucha concordancia en la aparición de esta patología. Se ha encontrado una asociación entre atopía y el sistema HLA, principalmente con el HLA-DR53. Recientemente se han identificado la presencia de genes transportadores asociados con el procesamiento antígénico tipo 1 (TAP1) en individuos con D.A. [4]

***b) Factores intrínsecos***

*b.1. Alteraciones de la barrera cutánea*

- Alteraciones del manto lipídico de la piel: disminución del escualeno, ceramidas y de los ácidos grasos insaturados, con aumento del colesterol en la piel atópica (por una alteración enzimática en la conversión de ácido linoleico a dichos ácidos grasos no saturados).
- Disminución del número, tamaño y secreción de las glándulas sebáceas
- Queratina seca en la piel atópica que absorbe el sudor secretado y se indura, produciendo un tapón córneo en el poro sudoríparo (síndrome de retención sudoral) con ruptura y salida de sudor a la dermis, el cual actuaría como irritante local.

*b.2. Alteraciones de la actividad farmacológica*

Bloqueo parcial de los receptores beta adrenérgicos (Teoría de Szentivanyi) [5], con la consecuente exacerbación funcional de los receptores alfa adrenérgicos, que se manifiesta por:

- Tendencia a la mayor vasoconstricción cutánea.
- Disminución de los niveles intracelulares de AMP cíclico lo que llevaría a una mayor liberación de mediadores a partir de células efectoras: leucocitos atópicos.
- Disminución de la reproducción celular en queratinocitos atópico.

**Incremento de la actividad colinérgica:**

- Cambios en la temperatura basal en los segmentos acrales: se enfrían más rápido y se calientan más lento (por vasodilatación retardada).
- dermografismo blanco paradojal.
- blanqueamiento retardado paradojal posterior a inyección con acetilcolina.
- bajo umbral broncoconstrictor.

- aumento de la sudoración por la acetilcolina
- aumento en la liberación de histamina por los mastocitos y basófilos.

*b.3. Alteraciones neurocutáneas*

- Bajo umbral para la aparición del prurito, con la presencia de un prurito más intenso y más extendido
- Incremento de fibras nerviosas de tipo C.
- Incremento de neuropéptido Y (NPY) y calcitonina, con acción vasodilatadora, en células epidérmicas dendríticas en D.A.
- Reducción de las fibras adrenérgicas [4]
- Incremento del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) en las lesiones, el mismo que tiene actividad vasodilatadora, broncodilatadora y secretora.
- Incremento de la endorfina beta sérica, lo cual aumentaría el prurito[4]

*b.4. Alteraciones hormonales*

Mejoría de las lesiones en pacientes que llegan a la pubertad (40 a 60%).

- Presencia de exacerbaciones y remisiones en relación con el embarazo, menstruaciones y menopausia

*b.5. Alteraciones psicológicas*

- Personalidad atópica: irritabilidad y hostilidad, ansiedad y neurosis.
- Asociación de cuadros psiquiátricos menores a la D.A. (depresión, trastornos somatoformes, respiratorios, crisis de pánico y afecciones psicosomáticas).
- Reactivación del cuadro clínico por causa emocional (por una respuesta adrenérgica disminuida y una colinérgica aumentada).
- Alteraciones en la relación madre-niño atópico (rechazo).
- Alteraciones en el sueño (secundarias al prurito)

*b.6. Alteraciones inmunológicas*

Alteraciones de la inmunidad humoral:

- Incremento de Ig E en el 70% de los casos, la Ig G4 está aumentada cuando hay alergia respiratoria asociada [6, 7].
- Disminución de los niveles de Ig A [7]

Alteraciones de la inmunidad celular:

- En la fase aguda de la enfermedad se evidencia respuestas inmunológicas de tipo Th-2 con liberación de citoquinas, principalmente IL-4 que estimula a los linfocitos B para producir Ig E específica para el antígeno [7]
- En la fase crónica de la D.A. se evidencia mayor actividad Th-1 con la liberación de citoquinas como el IFN-g que originan reacciones de hipersensibilidad retardada [7]
- Disminución de la población de linfocitos supresores/citotóxicos CD8, con un incremento de la relación CD4/CD8.
- Presencia de células inmunocompetentes hiperactivas o "atópicas" (linfocitos, monocitos, mastocitos, células presentadoras de antígenos y otras).
- Mayor susceptibilidad a infecciones por Staphylococcus aureus, herpes virus simple, papiloma virus humano, molusco contagiosum, Candida albicans, Pytirosporum ovale o Trychophyton rubrum.
- Menor sensibilización a los alergenos de contacto como el DNCB y a las reacciones de hipersensibilidad retardada como el PPD.

***c) Factores extrínsecos***

*c.1. Contactantes e irritantes*

- Por la alteración de la barrera cutánea se produce procesos dermíticos irritativos y alérgicos secundarios a diversos contactantes. En los niños los más comunes son: lanolina, neomicina, lana, perfumes, plantas, plumas y pelos de animales o irritantes como el lauril sulfato de sodio [8].

*c.2. Aeroalérgenos*

- Polvo doméstico, dermatofagoides, hongos anemófilos, pólenes, plumas, pelo o caspa de animales, lana, etc pueden agravar o desencadenar cuadros de D.A. [8].

*c.3. Alérgenos alimentarios*

- La leche materna disminuye la prevalencia de la enfermedad en niños de alto riesgo de contraerla [9]

- Un porcentaje de niños con dermatitis atópica severa son alérgicos a los alimentos.
- La alergia alimentaria en la D.A. no sólo se manifiesta por lesiones cutáneas sino también por manifestaciones gastrointestinales (náuseas, calambres, vómitos y diarrea) y molestias respiratorias (estridor, diseña y rinorrea).
- Los alimentos más alergenizantes son: huevo, leche de vaca y pescado.
- Se ha evidenciado mejoría clínica en individuos con D.A. con la realización de dietas hipoalergénicas. Según Schachner no más de un 10% de atópicos se benefician con dietas de eliminación.

*c.4. Microorganismos*

- Se vincula a agentes bacterianos (Staphylococcus aureus, estreptococcus, neumococcus, Escherichia coli), virales (Herpes virus simple, papiloma virus humano, molusco contagiosum), micóticos (Candida, Pytirosporum ovale, Trichophyton rubrum) o parasitarios (parásitos intestinales) en la aparición de D.A., ya que actuarían como alergenos (exo o endoalergenos).
- El 90% de los individuos con D.A. tienen la piel colonizada por S.aureus. Además se ha encontrado dicho germen presente en las fosas nasales y debajo de las uñas de dichos pacientes.
- Se ha encontrado anticuerpos de tipo Ig E contra las toxinas estafilocócicas en D.A., los cuales producen degranulación de mastocitos e incremento del prurito [4, 7].
- La enterotoxina estafilocócica B estimula a los linfocitos Th-2 a liberar IL-4 e Il-5, frenando la reacción Th-1 y la liberación de IFN-g [4, 7].
- El Staphylococcus aureus es capaz de actuar como superantígeno con lo cual amplifica y modula el proceso inflamatorio [4].

*c.5. Clima y exposición solar*

- La mayoría de los pacientes presentan exacerbaciones en otoño-invierno, aunque un tercio empeoran su cuadro en primavera-verano. El agravamiento en invierno se relaciona con la exposición al frío, la baja humedad y un mayor contacto con ropa de lana, y el incremento de lesiones en épocas estivales se deben al calor y la sudoración.
- La mayor parte de los pacientes mejoran con la exposición solar, sólo un pequeño porcentaje (10%) agravan con el sol. Por lo tanto es ideal un ambiente soleado pero fresco, con brisa.

**Clínica**

La D.A. se caracteriza clínicamente por un estado reaccional permanente de la piel, se inicia con **eritema** muy notorio, difuso, asociado con edema, tensión y prurito intenso, posteriormente la superficie afectada se cubre de **vesículas** pequeñas, rara vez de ampollas (como consecuencia de una espongiosis histológica). Estas lesiones son muy superficiales y rápidamente se rompen por el rascado dando lugar a áreas erosivas, **rezumantes** que pueden impetiginarze secundariamente. A partir de ahí aumenta la velocidad de la migración celular hacia la superficie a fin de reparar la piel comprometida, con **descamación** importante, constituyendo el momento de curación de la placa eczematosa, o bien, la piel aumenta de espesor, se hiper o hipopigmenta y se acentúa el cuadriculado normal de la superficie cutánea, ingresando al período de cronicidad con ***liquenificación***, intensamente pruriginoso [10,11,12,13]

Según la edad de comienzo, morfología y evolución, se reconocen tres formas clínicas:

***a) Dermatitis atópica del lactante o eczema infantil***

Se inicia entre los 2 y 6 meses de edad. La erupción es pruriginosa, tiende a ser rezumante, y se presenta generalmente con la configuración de un eccema típico, a veces asociadas a impétigo secundario. Existe un compromiso simétrico de la cara, principalmente en mejillas (respetando zonas periorbitarias, perioorales y el vértice nasal) y de áreas extensoras de extremidades, cuello o tronco. Algunas veces se asocia a prurigo o se presenta como una eritrodermia.[2,5]

Tabla 1

*Criterios diagnósticos de Dermatitis atópica, según Hanifin y Rajka (1980)*

| **Criterios mayores** |
|---|
| **1) PRURITO** |
| **2) Morfología y distribución típica de las lesiones Lactantes: facial y superficies extensoras Adultos: liquenificación flexural** |
| **3) Dermatitis crónica o recidivante** |
| **4) Antecedentes personales o familiares de atopía** |
| **Criterios menores** |
| **1) Xerosis** |
| **2) Ictiosis, queratosis pilar, lineas palmares marcadas** |
| **3) Test de reactividad cutánea tipo I** |
| **4) Ig E sérica elevada** |
| **5) Inicio temprano de la enfermedad** |
| **6) Tendencia a infecciones cutáneas / defecto de la inmunidad celular** |
| **7) Dermatitis de manos o pies** |
| **8) Eczema de pezón** |
| **9) Alteraciones oculares:** |
| **- Conjuntivitis** |
| **- Queratocono** |
| **- Catarata subcapsular anterior** |
| **- Oscurecimiento orbitario (ojeras)** |
| **10) Pliegue de Dennie-Morgan** |
| **11) Eritema y palidez facial** |
| **12) Pitiriasis alba** |
| **13) Pliegues cervicales anteriores** |
| **14) Prurito al sudar** |
| **15) Intolerancia a la lana y a los solventes de lípidos** |
| **16) Acentuación perifolicular** |
| **17) Intolerancia alimentaria** |
| **18) Curso de la enfermedad influenciado por factores ambientales o emocionales** |
| **19) Dermografismo blanco / blanqueamiento retardado** |

*Se considera D.A. cuando se cumple con 3 criterios mayores y 3 o más criterios menores*

*b) Dermatitis atópica del niño*

Continúa a la forma del lactante o aparecer más tarde. Se caracteriza por dos tipos de lesiones: tipo prurigo y tipo liquenoide. Se localizan preferentemente en las superficies flexoras de las extremidades, especialmente en las fosas antecubital y poplítea. Con frecuencia comprometen manos y pies. Debido al prurito intenso se produce gratage con excoriaciones profundas, cicatrices o lesiones hipo o hiperpigmentadas. 40-60% desaparecen en la pubertad.[2, 5]

*c) Dermatitis atópica de los adolescentes y adultos*

Similar a la forma anterior. Compromete superficies flexoras de extremidades, además cara (preferentemente frente y párpados), cuero cabelludo o extenderse a cuello o tórax. Frecuentemente se aprecia hiperpigmentación en círculos oscuros bajo los ojos.[2,5]

**Diagnóstico**

El diagnóstico es eminentemente clínico, y se basa en el cumplimiento de una serie de criterios que distintos autores han postulado.

**Exámenes complementarios**

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque se puede tomar en cuenta ciertos parámetros de laboratorio como:

- Estudio histopatológico: revela una dermatitis inespecífica aguda o crónica; Pruebas de contacto o

## Tabla 2

*Criterios diagnósticos del Reino Unido ( Williams y cols.)* [21]

**PRURITO**

**Además 3 o más de los siguientes criterios:**

**1. Historia de compromiso flexural (codos, huecos poplíteos, tobillos o alrededor del cuello). Compromiso de mejillas en niños menores de 10 años**

**2. Historia personal de asma o fiebre del heno. Familiar en primer grado con historia de atopía, en niños menores de 4 años**

**3. Historia de piel seca generalizada**

**4. Comienzo de la erupción antes de los 2 años de edad (no aplicable en menores de 4 años)**

**5. Compromiso flexural visible. Compromiso en mejillas, frente o zonas extensoras en menores de 4 años**

## Tabla 3

*Criterios diagnósticos combinados propuestos por Honeymann*

**Rasgo primario: debe estar presente en todos los casos activos**

**PRURITO**

**Rasgos secundarios: presentar a lo menos 2 de ellos**

**1. Distribución de la erupción (historia o presencia) Adultos: compromiso flexural; Lactantes: compromiso de zonas extensoras y en cara**

**2. Historia personal o familiar de atopía**

**3. Dermatitis crónica o recurrente. Inicio de la erupción antes de los 2 años de edad**

**4. Historia de piel seca generalizada**

**Rasgos terciarios: presentar a lo menos 3 de ellos.**

**Corresponden a los criterios menores de Hanifin y Rajka**

del parche; Pruebas del parche atópico; Estudios serológicos y sanguíneos; Incremento de eosinófilos; Niveles de Ig E plasmática.

**Diagnóstico diferencial**

- Dermatitis seborreica; Dermatitis de contacto irritativa y alérgica; Eczema numular; Psoriasis; Escabiosis; Prúrigo actínico o solar (Prurigo de Hutchinson); Fotodermatitis crónica; Enfermedades metabólicas e inmunodeficiencias: síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome Hiper Ig E, agammaglobulinemia; Otros: dermatofitosis, linfomas, enfermedad injerto contra huésped, queratosis pilar familiar, dermatomiositis, etc.

**Evolución y Pronóstico**

Depende de la severidad y duración de la D.A. Aproximadamente 60% se inicia durante el primer año de vida y evoluciona con exacerbaciones y remisiones. Los porcentajes de mejoría son variables según distintos estudios, entre 40 m y 60 m% de los casos de D.A. mejora después de 10 a 20 años de padecimiento de la enfermedad. [2]

Entre los factores que empeoran el pronóstico se destacan: inicio precoz, forma infantil severa, alergia respiratoria, historia familiar y sexo femenino.

El 30% de pacientes con D.A. desarrollan asma y 25% rinitis alérgica en forma conjunta

**Tratamiento**

El tratamiento de la D.A. está dirigido en primera instancia a prevenir y/o eliminar los factores desencadenantes a través de medidas generales; con la posibilidad de utilizar agentes terapéuticos tópicos o sistémicos en caso de aparición de lesiones y complicaciones.

***a) Medidas generales***

*a.1. Cuidados de la piel*[14, 15]

- Los pilares del tratamiento de la D.A. son la lubricación y la disminución del prurito.
- Evitar el uso de perfumes, champús, talcos. Se debe preferir el uso de jabones neutros (de glicerina o afrecho) o syndets.
- Se recomienda baños diarios ya que disminuyen la colonización bacteriana, hidrata la capa córnea, remueve alergenos e irritantes, da una sensación de alivio y bienestar.

Pero dichos baños deben ser cortos y con agua tibia. Secar empapando sin friccionar.

- Inmediatamente posterior al baño se debe aplicar en todo el cuerpo una crema hidratante o emoliente para evitar la evaporación del agua en la capa córnea y mantener una humectación adecuada.
- Se recomienda el corte de uñas para evitar el rascado y el riesgo de complicaciones.
- En zonas rezumantes y/o infectadas se emplean compresas húmedas con suero fisiológico, antiflogísticos como manzanilla o permanganato de potasio (1 en 5.000 ó 1 en 10.000).
- En casos de sobreinfección extensa pueden utilizarse baños con cloro doméstico (hipoclorito de sodio).
- Climatoterapia: se recomienda a veces el traslado de pacientes con D.A. a climas de probado beneficio sobre la enfermedad (áreas costeras, alturas sobre 1.500 mts).
- Se aconseja también baños con sales sintéticas del Mar Muerto (psorisal) con NaCl al 15% o baños termales cortos asociados a la exposición de luz ultravioleta.
- Speleoterapia o microclima artificial: se realiza sometiendo al paciente a cámaras con microclimas creados esparciendo NaCl.

*a.2. Alimentación*[14,15,16]

- Se recomienda la administración de leche materna ya que disminuye la posibilidad de aparición de la D.A. en niños susceptibles a contraerla.
- Las restricciones de alimentos deben recomendarse en casos en los cuales se establezca una clara relación causal, dado el riesgo de desnutrición.
- Dietas ricas en ácidos dihomo-linoleico, linoleico y gammalinoleico (aceite de maíz, margarina), que están disminuidos en la D.A., así como la administración de aceite de pescado (ácidos grasos 3 n) son beneficiosos por sus efectos antiinflamatorios (reducción de prostaglandinas y leucotrienos comprobada).

*a.3. Ambiente*

- Evitar el exceso de calor y los cambios bruscos de temperatura.
- Se aconseja buena ventilación de la habitación (purificadores de aire) eliminando de su interior animales, plantas, alfombras, peluches, etc.

*a.4. Vestimenta*

- Se recomienda uso de ropa de algodón holgada.
- Evitar la lana, fibra sintética e inclusive la seda.
- No se debe utilizar detergentes para el lavado de la ropa ni suavizantes para el enjuague, siendo preferible el uso de un jabón blanco en barra.

*a.5. Clima*

- En caso de agravamiento de las lesiones en primavera-verano se debe sospechar de aeroalergenos como los pólenes.
- Se debe tener precaución con la exposición al sol, al frío seco y al viento.
- Evitar el exceso de sudoración ya que genera prurito.

*a.6. Actividad física y escolar*

- Los ejercicios físicos supervisados y programados son beneficiosos en pacientes con poca actividad de las lesiones.

- En los escolares no se recomiendan ejercicios violentos, ni la manipulación de sustancias irritantes (pegamentos, tiza, parafina, etc)

*a.7. Aspecto psicológico*

- Mantener una relación clara médico-padres del paciente, así como también una buena interacción médico-paciente.
- Evitar situaciones que provoquen ansiedad, vergüenza, rabia, resentimiento o fatiga excesiva.
- En caso necesario se recomienda psicoterapia o tratamiento psiquiátrico según sea necesario.

*a.8. Prevención de alergias* [15]

- Evitar la exposición a pólenes y alimentos por el riesgo de sensibilización, con más frecuencia entre los 6 y 12 meses de vida.
- Evitar el fumar durante el embarazo o la lactancia, ya que se ha observado el incremento en el desarrollo de la D.A. en familias fumadoras.
- No es aconsejable la realización de tratamiento de desensibilización alérgica ya que tienen una utilidad muy limitada.

***b) Terapia tópica***

*b.1. Lubricación*

- Lograr una adecuada humectación es fundamental para disminuir el prurito.
- Se utilizan sustancias con alto contenido de aceite. Emulsiones y/o o bases anhidras, vaselina, eucceri-nium, novobase, carbowax o cold cream son las de mayor uso. En la actualidad se asocian a dichos preparados componentes como urea y ácido láctico para aumentar su capacidad emoliente.

*b.2. Corticoides tópicos* [10, 14, 16, 17, 18, 19]

- Se recomienda uso de corticoides tópicos en cremas o lociones en la fase aguda inflamatoria de la D.A., aplicando 2 veces al día por el lapso de 7 a 10 días. En zonas de cara, pliegues o genitales así como en lactantes se debe emplear corticoides de baja potencia (Hidrocortisona 1 a 2, 5%), en zonas de piel más gruesa se podrá utilizar corticoides más potentes.
- Por sí solos los corticoides son eficaces en controlar la colonización de Staphylococcus aureus en la piel atópica, lo cual confirma el rol de superantígeno que juega este microorganismo en el proceso inflamatorio.

*b.3. Antibióticos tópicos*

- En cuadros atópicos asociados a impétigo se aconseja el uso de antibacterianos tópicos como mupirocina, ácido fusídico, gentamicina, etc

***c) Terapia sistémica***

*c.1. Antihistamínicos*

- Son los fármacos de elección para el control del prurito, actúan bloqueando los diversos receptores de la histamina, frenando las reacciones de hipersensibilidad inmediata y controlando el prurito. Se aconseja el uso de maleato de clorfenamina (dosis de 0.2 a 0.4 mg/kg/día) o la hidroxicina (dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg/día) fraccionadas cada 8 a 12 horas, ya que además tienen efecto sedante suave. La loratadina o la cetirizina, antagonistas H1 de segunda generación, son empleados en dosis única de 5 a 10 mg/día, especialmente en niños mayores. La ranitidina actúa bloqueando los receptores H2 de la histamina y como antioxidante en dosis de 300 mg dos veces al día por 4 semanas.

*c.2. Corticoesteroides*

- Son de gran utilidad en la erupción generalizada aguda. Se emplea prednisona 1 a 2 mg/kg/día, reduciendo la dosis en forma progresiva una vez obtenido el efecto deseado. En casos severos se aconseja usar bolos de metilprednisolona (20 mg/kg/día) por tres días.

*c.3. Fototerapia* [10,14,16]

- Idealmente en cuadros estabilizados y como coadyuvante a terapias tópicas de mantención.
- Existen diversos métodos de fototerapia que son capaces de producir el blanqueamiento de las lesiones de D.A. entre 70 y 100%.

*c.4. Antibióticos y antimicóticos sistémicos*

- Indicados para tratar las complicaciones infecciosas y brotes de la erupción. Usualmente se emplea eritromicina, flucloxacilina, cloxacilina o cefalosporinas orales según esquemas de manejo establecidos

***d) Nueva terapéutica en D.A.***

*d.1. Inmunomoduladores* [10, 20]

- Ciclosporina: inhibe la activación de células T y modula la respuesta inmune celular. En D.A. promueve los perfiles de citoquinas Th-1. aún cuando algunos estudios han demostrado casos de remisión parcial en niños, el rebrote al suspender el tratamiento es frecuente. Los efectos colaterales como nefrotoxicidad, HTA y potencial aumento de malignidades limitan su uso a casos severos y refractarios.
- Tacrolimus: macrólido inmunosupresor con mecanismo de acción similar a la ciclosporina pero de mayor potencia y mejor penetración cutánea. Dos grandes estudios multicéntricos han demostrado que su aplicación 2 veces al día es segura tanto para adultos como para niños mayores de 7 años. Cada estudio comparó 3 concentraciones (0.03%, 0.1% y 0.3%) en base ungüento con el vehículo y todos los grupos tratados mostraron mejoría significativa en los eccemas. El tracrolimus es una droga efectiva en 85% de pacientes y parece ser segura por lo menos a corto plazo.
- SDZ ASM 981 o Ascomicina: otro macrólido inmunosupresor que ha demostrado ser un agente antiinflamatorio tópico promisorio. Un estudio randomizado doble ciego con placebo lo ha utilizado en concentración de 1% en crema 2 veces al día demostrando ser más efectivo que el placebo.
- Interferón gamma: promueve la proliferación de células Th-1 y disminuye niveles de Ig E y recuento de eosinófilos.
- La administración de gammaglobulina endovenosa con efecto antiinflamatorio reduce la necesidad de empleo de corticoides en D.A.
- Otros tratamientos nuevos que están en fase de prueba y con resultados muy variables lo constituyen: los anticuerpos monoclonales anti CD4, factores tímicos (timoestimulina y timopentina), inhibidores de la fosfodiesterasa (cafeína), estabilizadores de la membrana del mastocito (cromoglicato de sodio) e inclusive hierbas chinas (zemafite).

*Referencias*

*1. Rivitti E, Ruiz-Maldonado R.*
*Dermatitis atópica. Monografías-CILAD 1995; 1-16.*

*2. Krafchik B.*
*Eczematous Dermatitis. Dermatology pediatric of Schacher. 1998; 696-703.*

*3. Hurwitz S.*
*Pediatric Dermatology, 2ª edición, 1998.*

*4. Honeyman J.*
*Educación médica continuada: Dermatitis atópica I. Aspectos epidemiológicos. Med Cután Ibero LatAm. 1997; 25: 285-314*

*5. Cordero A, Crespi H.*
*El eccema infantil. 1995; 9-131.*

*6. Jill Rothe M, Grant-Kels J.*
*Continuing medical education: Atopic dermatitis: An update. J Am Acad Dermatol 1996; 35: 1-16.*

*7. Halbert A, Weston W, Morelli J.*
*Atopic dermatitis: Is it an allergic disease. Journal of the Am Acad Dermatol 1995; 33: 1008-18.*

*8. Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Raynaers A, Degreef H.*
*Atopic dermatitis: triggering factors. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 467-73.*

*9. Lapidus CS, Schwarz DF, Honing PJ.*
*Atopic dermatitis in children: Who cares? Who pays?. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 699-703.*

*10. Honeyman J.*
*Educación médica continuada. Dermatitis atópica II. Aspectos clínicos. Med Cután Iber Lat Am. Vol. XXVI. 1998; 26: 1-30*

*11.Rook J.*
*Textbook of Dermatology. Atopic dermatitis. Chapter 18. 1998; 681-708.*

*12.Andrews-Domonkos.*
*Tratado de dermatología. Capítulo 5. Dermatitis atópica. 1993; 71-92.*

*13.Fitzpatrick.*
*Dermatology textbook. Chapter. 120. 1997; 1614-37.*

*14. Massanés Grau, Parrila Milán.*
*Tratamiento actual de la dermatitis atópica. Terapéutica dermatológica. Rev Piel. 1991: 6; 510-12*

*15.Calza Anne-Marie, Saurat Jean-Hilarie.*
*L'eczema de votre enfant: un guide pour les parents. Annals de clinique et policlinique de dermatologie. Hospital Cantonal Universitarie de Genève. 1997*

*16. Hanifin Jon.*
*Managenent of atopic dermatitis current status and future possibilities. Dermatologic Therapy. 1997; 9-103.*

*17. Carneiro Frabcusca.*
*Terapéutica da dermatite atópica. Rev An Bras Dermatol. Río de Janeiro.1998; 73: 35-38.*

*18.Williams Hywel, Stracham David.*
*Are viral warts seen more commonly in children eczema?. Rev Arch Dermatol. 1993; 129: 717-20*

*19. Mora F, Ferrer L.*
*Dermatitis atópica canina: ¿un posible modelo de estudio de la dermatitis atópica humana?. Revisiones. Rev Piel 1994; 9: 430-36*

*20. Hanifin J.*
*Atopic dermatitis: New therapeutic considerations. J Am Acad of Dermatology. 1991; 24: 1097-1100.*

*21. Wiliams HC, Burney PG, Strachan D, Hay RJ.*
*The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. British J of Dermatology, 1994; 131: 383-416*

# Producción de radicales libres en colgajo microvascular: Un modelo para estudiar daño isquémico post reperfusión. Caso clínico

[1] Sergio Sepúlveda, [2] Omar Valenzuela, [3] Claus Behn, [4]José Galaz, [5] Denise Manieu, Daniela Merino, Cristián Palma, Oscar Araneda.

**Resumen**

*La cuantificación de radicales libres liberados post reperfusión de un colgajo microvascular fue investigada a través de un modelo clínico. La determinación plasmática pre y postoperatoria de radicales libres fue comparada en una paciente sometida a reconstrucción mamaria con colgajo libre músculocutáneo, utilizando muestras procedentes exclusivamente del tejido isquémico transplantado y reperfundido mediante microanastomosis. La cuantificación de la producción de radicales libres se efectuó con un método de captación luminiscente. Los resultados demuestran que post isquemia de dos horas e iniciada la revascularización, existe un aumento de radicales libres en esta paciente, lo que hace indispensable iniciar una serie clínica prospectiva con el objeto de validar esta información preliminar. Creemos que el autotransplante de tejidos con microcirugía es un excelente modelo para estudiar la magnitud del daño post reperfusión, cuantificando la producción de radicales libres post isquemia, lo que es relevante para una posible inhibición de la liberación de radicales libres con medicamentos antioxidantes y con ello disminuir el índice de necrosis tisular en estos transplantes de tejidos.*

[1]*Dpto. de Cirugía - Unidad Cirugía Plástica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile*

[2]*Departamento de Medicina. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.*

[3] *ICBM Departamento de Fisiología.*

[4] *Bioquímica Departamento Fisiología ICBM*

[5]*Alumnos de Medicina. Facultad de Medicina Universidad de Chile*

**Summary**

*Oxygen-derived free radicals after free flap reperfusion were investigated in a clinical model. Superoxide blood levels prior and after reperfusion were quantified in a patient who underwent breast reconstruction with a free TRAM flap. Collection of blood samples were obtained from free flap via a venous route.*

*Superoxide levels were quantified by a chemiluminescence method. Elevation of blood oxygen-derived free radical levels were correlated with successful vascular patency after reperfusion. A prospective clinical series will be necessary. Our findings appear to demonstrate that a free flap is an excellent model to study ischemia reperfusion injury and the superoxide levels are a promising clinical marker which can predict vascular insufficiency during reperfusion following tissue ischemia.*

## Introducción

Existe suficiente evidencia experimental que indica que la liberación de radicales libres (oxigenados), que se generan durante la reperfusión de un tejido previamente isquémico, ejerce un daño parenquimatoso y microvascular en muchos órganos o tejidos. Según

el grado de isquemia, el daño puede traducirse en un aumento de la permeabilidad que resulta en producción de edema, infiltración neutrofílica con liberación de enzimas citosólicas a la circulación o en casos más graves, cambios micro o macroscópicos que conducen a la destrucción tisular[1,2,3,4].

El daño tisular de un tejido isquémico ocurre en dos etapas: la primera es inducida por la interrupción del flujo sanguíneo y depende de la duración de ésta y la segunda que ocurre en el periódo de reperfusión inmediata[5]. Un periódo prolongado de isquemia tisular representa una condición favorable para la formación de radicales libres oxigenados en la etapa de reperfusión[6]. En un reporte previo del autor [7], se demuestra que los leucocitos polimorfonucleares jugarían un rol fundamental en la liberación de estos radicales. La infiltración de estos leucocitos en el músculo esquelético [8], colgajos cutáneos, intestino e hígado sujetos a daño isquémico post reperfusión experimentales, apoyan esto.

La producción de radicales libres en el ser humano representa un mecanismo de defensa ante la injuria tisular, sin embargo esto termina resultando deletéreo para algunos órganos o tejidos, lo que hace complejo asociar una causa definida al aumento de radicales libres en humanos. Sin embargo un colgajo microvascular que ha sido sometido a isquemia y que luego es vascularizado permite la cuantificación fiel de la producción de radicales post reperfusión, lo que parece ser un modelo experimental «in vivo» muy adecuado.

**Material y método**

Una paciente de sexo femenino de 37 años, que ingresa a la Unidad de Cirugía Plástica del Hospital Clínico de la Universidad de Chile para una reconstrucción mamaria, la incluye voluntariamente en este estudio de detección y cuantificación de radicales libres. Se somete a una encuesta prototipo de búsqueda de factores que alteren los niveles de radicales libres plasmáticos. Destaca el hábito tabáquico, la quimioterapia, alteraciones del sueño y stress previo a la cirugía.

El procedimiento quirúrgico planificado fue una reconstrucción mamaria con un colgajo miocutáneo libre (microquirúrgico) de recto abdominal (TRAM). Este colgajo se obtiene identificando claramente uno de sus pedículos vasculares, vasos epigástricos inferiores, y se transplanta al tórax mediante la anastomosis microvascular de la arteria y de la vena, quedando el colgajo previo a su revascularización, al menos, dos horas en isquemia fría completa. Se obtienen muestras de sangre venosa pre y post perfusión del colgajo obtenidas de la vena del colgajo post revascularización inmediata, lo que asegura muestras de sangre venosa exclusiva del tejido transplantado.

La cuantificación de radicales libres se realiza a través de la emisión luminosa emanada de la unión de los radicales libres a un compuesto químico llamado luminol. Este reactivo al ser oxidado por los radicales libres emite fotones que son censados por un contador de centelleo Beckmann LS 6000 TA. La información es enviada a un procesador lo que nos permite obtener curvas de luminiscencia en el tiempo. Las muestras de sangre venosa fueron anticoaguladas y mezcladas con 1800 ul de Buffer CVB, que tiene la propiedad de conservar la viabilidad de los elementos celulares sanguíneos, se agrega 100 ul de luminol, 100 ul de Zymozan opsonisado que estimula el «burst» respiratorio de los fagocitos polimorfonucleares y neutrófilos, creando así el tiempo cero de la reacción.

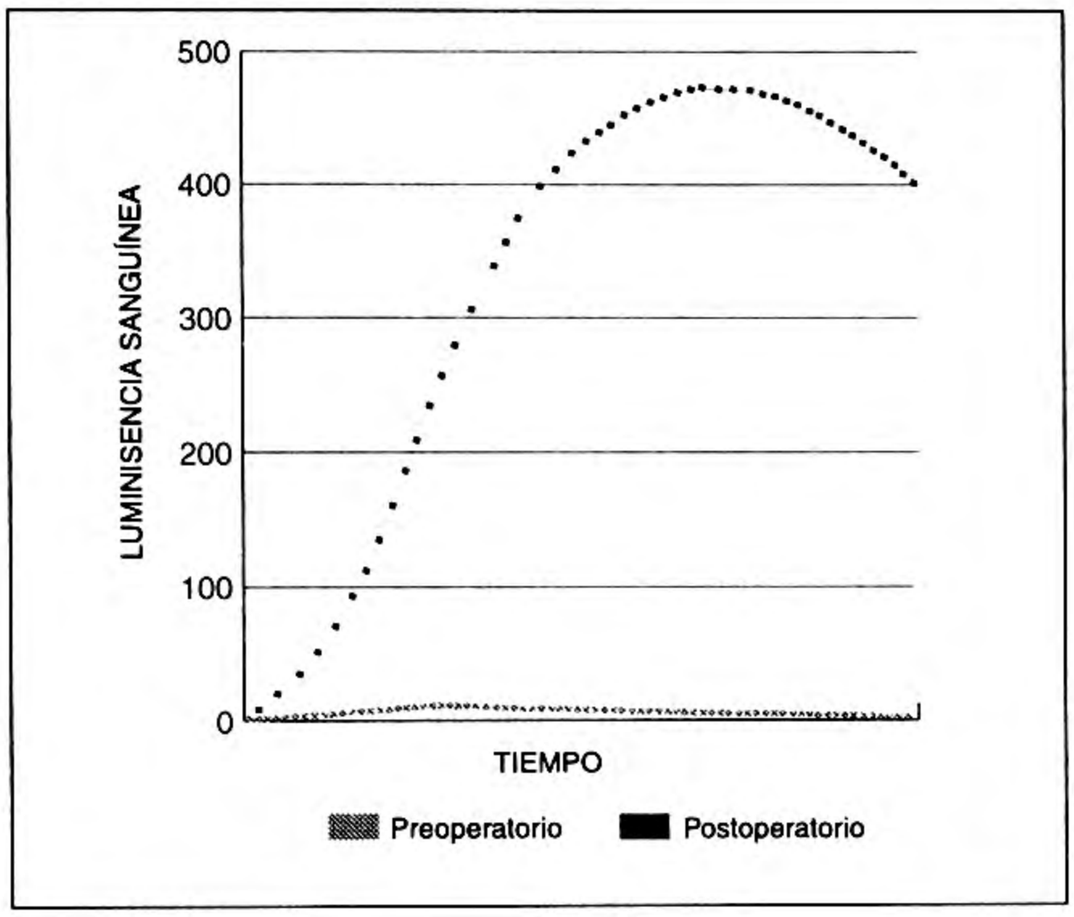
**Resultados**

Los resultados obtenidos demuestran que existe una diferencia considerable en la cuantificación de radicales libres en muestras de plasma preoperatorio versus las muestras procedentes de sangre venosa procedente exclusivamente del tejido revascularizado.

La figura 1 compara las curvas de luminiscencia de muestras sanguíneas pre y postoperatorias. Se observa que la curva preoperatoria tiende a ser lineal, con

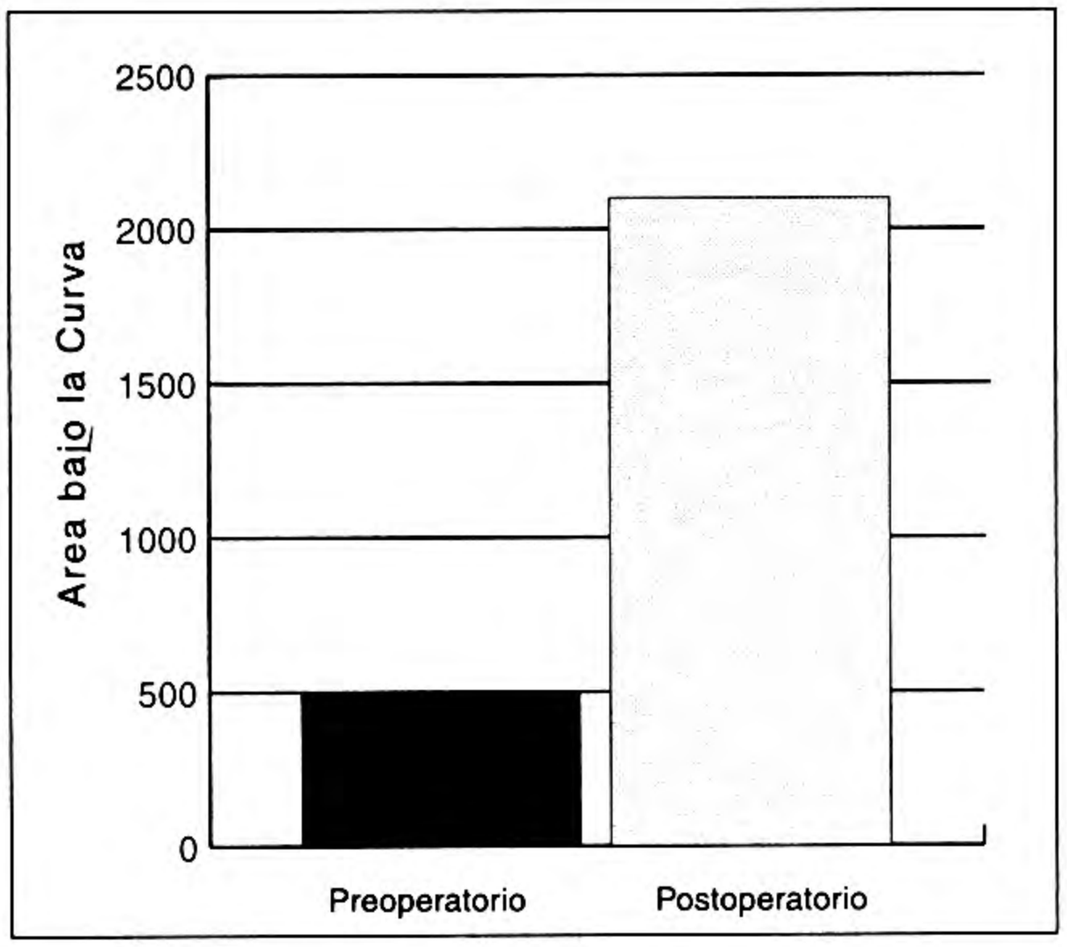
## Figura 1

*Comparación de luminisencias, muestras sanguíneas pre y post operatorias.*




## Figura 2

*Areas bajo la curva de la figura 1.*




un leve peack de 19, 37 cpm (cuentas por minuto) a los 15 minutos y que la curva postoperatoria muestra un ascenso rápido de la luminiscencia, alcanzando un peack de 448 cpm a los 24 minutos para luego descender, dando lugar a la clásica forma sigmoídea de estas reacciones.

La figura 2 muestra las áreas bajo la curva de la figura anterior, se destaca que la medición preoperatoria arrojó 435 UR (unidades relativas) y la postoperatoria 21072 UR, lo que corresponde a un aumento de 48 veces.

**Discusión**

La reconstrucción con colgajos libres ha sido ampliamente desarrollada a partir de la década de los 80. Sin embargo el índice de falla vascular, es decir de fracaso de la revascularización del tejido, oscila entre el 5 y el 10% [9, 10]. La tasa de fracaso en cirugía vascular de urgencia al intentar recuperar una extremidad con isquemia aguda o al revascularizar un tejido (colgajo) autotransplantado, puede estar relacionada con el daño post reperfusión del tejido muscular esquelético. Este daño determina un deterioro progresivo de la microcirculación, exponiendo al tejido transplantado a sufrir un infarto posterior a una isquemia prolongada y a la correspondiente revascularización.

Aunque la etiología precisa del daño post reperfusión aún no está dilucidado, hay evidencias que los radicales libres jugarían un rol protagónico. Estas moléculas, altamente reactivas, son capaces de alterar la microcirculación del tejido por distintos mecanismos en los que destacan: aumento de la permeabilidad capilar, daño estructural a las células endoteliales[11], y quimiotaxis de neutrófilos[12]. Los radicales superóxidos son normalmente metabolizados por las enzimas superóxido dismutasa y catalasa intracelulares para producir agua. Es probable que si estas enzimas se administraran exógenamente, podrían contribuir a la disminución del daño orgánico por radicales libres.

Si bien es cierto que existen muchas técnicas convencionales para monitorizar la permeabilidad de las anastomosis y secundariamente la perfusión de un colgajo libre o de un reimplante, como la simple observación del color de la piel, la temperatura, el llene

capilar o el sangramiento característico del tejido [13,14]. No obstante, muchos de estos métodos son subjetivos y no permiten cuantificar la disfunción vascular o daño post reperfusión si éste existe. Una variedad de técnicas diagnósticas, entre las que se incluyen el test de perfusión con fluoresceína[15], la oximetría transcutánea[16], fotopletismografía, flujo metría-doppler[17], potenciales evocados y resonancia magnética han sido investigados para este propósito. Como se ha señalado que los radicales libres derivados de oxígeno jugarían en parte un rol específico en el compromiso vascular después de anastomosis microvasculares[18]. La elevación plasmática de estos radicales post isquemia pudo ser objetivada, en nuestro caso, obteniendo muestras venosas directamente del tejido reperfundido, lo que permite asegurar que los altos niveles de radicales libres provienen exclusivamente del tejido reperfundido. Al lograr monitorizar estos radicales, podrían servir de marcadores indirectos de una falla vascular tardía del tejido transplantado o de la magnitud del daño post isquemia.

También puede enfocarse el problema desde la óptica de la protección del tejido u órgano transplantado, al estudiar el posible efecto protector del uso de diversos antioxidantes intraoperatorios. Todo lo anterior hace necesario continuar con una serie prospectiva para determinar la utilidad de nuestro modelo y dimensionar la relevancia de demostrar el aumento de radicales libres exclusivamente en sangre venosa de un tejido humano revascularizado.

**Conclusión**

Un colgajo libre nos parece ser un modelo clínico muy depurado de estudio in vivo de producción de radicales libres y sus niveles elevados puede representar un evento determinante en la lesión tisular post isquemia aguda.

Se hace indispensable completar una serie clínica para evaluar con mayor confianza estos resultados preliminares.

***Referencias***


*1. Mc Cord JM.*
*Oxygen-derived free radicals in post-ischaemic tissue injury. New Engl J Med 1985; 312: 159-63.*

*2. Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, Taylor AE.*
*The role of oxigen derived free radicals in ischaemia induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. Cir Res 1985; 57: 599-609.*

*3. Sacs T, Moldow CF, Craddock PR, Bowes TK, Jacob HS: Oxigen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes. J Clin Invest 1978; 61: 1161-7.*

*4. Carrol WR, Esclamado RM.*
*Ischemia-reperfusion injury in microvascular surgery. Head Neck 2000; 22: 700-13*

*5. Mc Cord JM, Roy RS.*
*The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia. Can J Physiol Pharmacol 1982; 60:1346-52.*

*6. Hardy SC, Homer-Vanniasinkam S and Gough MJ:*
*Effect of free radical scavenging on skeletal muscle blood flow during postischaemic reperfusion. Br J Surg 1992; 79: 289-92.*

*7. González AP, Sepúlveda S, Massberg S, Baumeister R, Menger MD.*
*In vivo fluorescence microscopy for the assesment of microvascular reperfusion injury in small bowel transplants in rats. Transplantation 1994; 58: 403-8*

*8. Korthuis RJ, Granger DN, Townsley MI, Taylor AE.*
*The role of oxigen derived free radicals in ischaemia induced increases in canine skeletal muscle vascular permeability. Circ Res 1985; 57: 599 – 609*

*9. Khouri RK, Shaw WW.*
*Reconstruction of the lower extremity with microvascular free flaps: A 10 year experience with 304 consecutive cases. J Trauma 1989; 29: 29-36*

*10. Melissinos EG, Parks DH.*
*Post trauma reconstruction with free tissue transfer: analysis of 442 consecutive cases. J Trauma 1989; 29: 1095-9*

*11. Mc Cord JM, Roy RS.*
*The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia. Can J Physiol Pharmacol 1982; 60: 1346-52*

*12. Sacs T, Moldow CF, Craddock PR, Bowes TK, Jacob HS.*
*Oxigen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes. J Clin Invest 1978; 61: 1161-7*

*13. Jones BM.*
*Monitors for the cutaneous microcirculation. Plast Reconstr Surg 1984; 73: 843-47*

*14. Khouri RK, Shaw WW.*
*Monitoring of the free flaps with surface temperature recording: Is it realiable? Plast Reconstr Surg 1992; 89: 495-9*

*15. Silverman DG, Larossa DD, Barlow CH.*
*Quantification of tissue fluorescein delivery and prediction of flap viability with the fiberoptic dermofluorometer. Plast Reconstr Surg 1980; 66: 545-50*

*16. Smith Ar, Sonnenveld GJ, Kort WJ, van der Meulen JC.*
*Clinical application of transcutaneous oxygen measurements in replantation surgery and free tissue transfer. J Hand Surg 1983; 8: 139-44*

*17. Swartz WM, Jones NF, Cherup L, Klein A.*
*Direct monitoring of microvascular anastomoses with 20-MHz ultrasonic Doppler probe. An experimental and clinical study. Plast Reconstr Surg 1988; 81: 149-52*

*18. Yokoyama K; Nakamura K; Itoman M; Kimura M; Ohyatsu Y; Ui K; Wakita R.*
*Do superoxide radicals in blood indicate anastomotic patency after microvascular tissue reperfusion?. J Reconstructive Microsurgery 1995; 11: 467-71.*

# Quimioterapia en Cáncer de mama

Jorge Gallardo[1], Betzabé Rubio[2], Olga Barajas[3], Carolina González V, Eduardo Cunill[5].

**Resumen**

*Existe una amplia gama de drogas de quimioterapia que son activas en cáncer de mama, estas son útiles en adyuvancia, inducción y tratamiento de enfermedad diseminada. La quimioterapia adyuvante se aplica a pacientes que tenían enfermedad localizada en mama con o sin ganglios comprometidos, en que se ha resecado toda la enfermedad con el objetivo de prevenir el crecimiento de células neoplásicas latentes en el sitio primario de la enfermedad o a distancia. La indicación terapéutica debe hacerse de acuerdo a una evaluación de múltiples factores.*

*La quimioterapia neoadyuvante ha permitido cambiar el panorama pronóstico del cáncer de mama localmente avanzado, permitiendo la iniciación precoz de una terapia sistémica; disminuyendo la extensión de los bordes de la resección quirúrgica y permitiendo identificar la respuesta a la terapia "in vivo". Con la quimioterapia neoadyuvante, cerca del 80% de las pacientes logran una reducción superior al 50% del volumen de la enfermedad mamaria y axilar*

*El objetivo principal del tratamiento del cáncer de mama metastásico es paliar los síntomas de la enfermedad y prolongar la sobrevida, y aunque la enfermedad no es curable con tratamiento convencional, un porcentaje de enfermas (2 a 10%) puede obtener remisiones completas mantenidas en el tiempo.*

**Summary**

*Many chemotherapy drugs are active in breast cancer, they are useful in adjuvant, neoadjuvant setting and for treatment of advanced, metastatic disease. Adjuvant chemotherapy is indicated for patients with breast-localized disease, with or without axillary compromise, which has been fully resected. The purpose is to prevent the re-growth of latent malignant cells in primary location or in distant organs. Therapeutical indication must be based on a multiple factor decision.*

*Neoadjuvant chemotherapy has changed prognostic for locally advanced breast cancer. It allow early beginning of a systemic therapy, to decrease border extension of surgical resection and allow assessing response to therapy as "in vivo" test. In neoadjuvant setting, around 80% of patients get a reduction bigger than 50% of breast tumor and, or axillary tumor size. The therapy goal in metastatic disease is palliation of disease symptoms and prolongs survival, and even disease is not curable with conventional therapy, a small percentage of*

[1]*Servicio de Oncología, Departamento de Medicina Hospital Clínico Universidad de Chile*

[2]*Q.F. Depto de Cs y Técnologia Farmacéuticas Fac. Cs. Quím. y Farm. Universidad de Chile*

[3] *Instituto Radio-Oncológico Santiago*

[4]*Alumna Fac. Medicina Universidad de Chile*

[5]*Unidad de Mastología Hospital Clínico Universidad de Chile*

*patients 2 to 10% can obtain a complete response that is maintained along the time.*

**I ¿Qué drogas de quimioterapia son útiles en cáncer de mama?**

Existe una amplia gama de drogas de quimioterapia (QTx) que son activas en cáncer de mama (tabla 1). Para el tratamiento de primera línea se utiliza siempre las más potentes y seguras. Las drogas que mejor cumplen estos requisitos son los antraciclínicos (adriamicina, epirubicina) y los taxanos (paclitaxel y docetaxel). En general se obtiene mejores resultados con el uso combinado de los distintos agentes, sin embargo actualmente también existen indicaciones de uso para la monoterapia.

Tabla 1

*Drogas activas en cáncer de mama*

**Adriamicina**
**Epirubicina**
**Ciclofosfamida**
**Metrotrexato**
**Mitoxantrona**
**5-Fluorouracilo**
**Leucovorina**
**Docetaxel**
**Paclitaxel**
**Navelbina**
**Gemcitabina**

**II ¿Cuándo está indicado el uso de quimioterapia en cáncer de mama?**

Actualmente existen tres indicaciones: 1. QTx adyuvante (o complementaria), 2. terapia de inducción (o QTx neoadyuvante) y 3. tratamiento de enfermedad diseminada.

**1. Quimioterapia adyuvante en cáncer de mama**

La QTx adyuvante consiste en la aplicación de QTx en aquellas pacientes que tenían enfermedad localizada en mama con o sin ganglios comprometidos y que han sido sometidas a una cirugía que ha resecado toda la enfermedad. A pesar de una cirugía exitosa, estas pacientes tienen riesgo de recaída. Una vez que la recidiva se hizo presente, salvo excepciones, ya no existe terapia curativa. El objetivo del tratamiento adyuvante es prevenir el crecimiento de las células neoplásicas que pueden haber diseminado desde el tumor primario o permanecer como residuos microscópicos en la mama operada.

La eficacia de la QTx adyuvante se evalúa en los ensayos clínicos con dos parámetros: sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG). Estos tiempos se miden al momento de la cirugía.

**A: factores pronósticos y adyuvancia**

La probabilidad de recurrencia sistémica varía ampliamente pero se identifican factores que permiten conocer el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama invasor, lo cual ayuda a identificar pacientes con pronóstico bueno, intermedio o malo. Esto a su vez nos facilita reconocer a qué pacientes debemos agregar o no alguna forma de tratamiento sistémico. La probabilidad de recurrencia sistémica varía ampliamente en función del tamaño tumoral y la presencia o ausencia de compromiso linfático axilar[1]; de acuerdo al compromiso de los linfonodos, se separan en forma convencional en 4 subgrupos: N-, N+ 1-3, N+ 4-9 y N+ $\geq$ 10. Una paciente con un carcinoma ductal infiltrante (<1 cm de diámetro) y sin compromiso axilar, tiene alrededor del 90% de probabilidad de encontrarse libre de enfermedad 20 años después. Mientras que una paciente con 10 ó más ganglios axilares afectados tiene del 15 al 20% de probabilidad de estar libre de enfermedad 10 años después.

Otros factores pronósticos bien establecidos son: subtipo histológico, grado histológico de diferenciación, grado nuclear, invasión vascular venosa o linfática y presencia de receptores hormonales en las células tumorales. Existen factores pronósticos cuyo valor práctico está menos precisado: oncogen Her-

2Neu, mutación de gen supresor p53, microinvasión de médula ósea, etc.

HER-2NEU

En alrededor del 30% de los cánceres de mama la proteína HER 2 está sobreexpresada en la superficie de las células tumorales, por amplificación del proto oncogen HER 2. La presencia de esta proteína receptora para factor de crecimiento ha sido asociada con ausencia de receptores estrogénicos (RE), estado ganglionar positivo, p53 mutado, alto grado nuclear, alto grado de proliferación tumoral, mal pronóstico y menor tiempo de recurrencia [2,3,4].

Se ha estudiado también su utilidad como factor predictivo de respuesta a QTx [5,6], especialmente a adriamicina y sus derivados, a la combinación ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF) y a taxanos. En un estudio en 992 pacientes se observó que el efecto de las dosis óptimas de la combinación fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida (FAC) se obtenía esencialmente en las pacientes HER 2+. Otros estudios también han arrojado resultados similares. Lo anterior debe ser interpretado con cautela, estableciéndose un valor predictivo de relativa sensibilidad a antraciclínicos, pero no de resistencia. Como contrapartida en un estudio de 746 pacientes N+ HER2- la SLE a 6 años fue de 52% vs 36% para las tratadas con CMF x 6 ciclos x 1 vez; y de 38% vs 29% (diferencia no significativa) en HER2+, sugiriendo que el subgrupo HER2+ es resistente a CMF.

Otros datos sugieren que la sobrexpresión de HER2 no determina resistencia intrínseca o aumento de sensibilidad a determinados citostáticos, sino que actuaría a través de una mayor velocidad de crecimiento de las células tumorales luego de la respuesta inicial, favoreciendo la adquisición de resistencia secundaria.

**B: Ensayos clínicos y quimioterapia adyuvante**

1. Compromiso axilar

En 1971 el Instituto del Tumor de Milán inició el primer ensayo randomizado de QTx en pacientes con ganglios positivos, por ser estas pacientes las que tienen mayor riesgo de recaída. Se usó la combinación de CMF. Esta investigación demostró que la quimioterapia aumenta la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global de las pacientes. El mayor beneficio se obtuvo en el subgrupo de pacientes premenopáusicas, con compromiso axilar demostrado, y con esto se convirtió en terapia estándar en ese grupo de pacientes. A 20 años de seguimiento, este ensayo clínico continúa mostrando beneficio en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad [7, 8].

Posteriormente, han sido innumerables los ensayos publicados que corroboran estos resultados comparando grupos tratados con distintos regímenes de quimioterapia frente a grupos controles. Estos estudios prospectivos aleatorios han puesto en evidencia que la poliquimioterapia (CMF o variantes) es superior a la monoterapia, pero que ningún protocolo de tipo CMF es superior a otro.

En los años ochenta, sendas publicaciones demostraron que el beneficio se obtenía también en pacientes sin compromiso axilar ("axila negativa" o N-). Este grupo de pacientes tiene, a los 5 años, un pronóstico de sobrevida libre de recaída de aproximadamente 75%, el cual es mejorado con QTx adyuvante.

Para demostrar definitivamente este efecto fue necesario realizar "meta-ánalisis". El meta-análisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group *(EBCTCG)* publicado en 1992 [9] (tabla 2), en el que los resultados se analizaron a los 5 y a los 10 años de seguimiento, estableció definitivamente el beneficio de la QTx adyuvante en las pacientes con o sin compromiso de los ganglios de la axila. Aunque estas diferencias absolutas son independientes de la edad y del estado menopáusico, el mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante se obtiene en el subgrupo de pacientes premenopáusicas y con afectación ganglionar, pudiendo evitar o retrasar uno de cada tres fallecimientos (36%) que se producirían de no administrarse dicho tratamiento.

## Tabla 2

*Resultados del tratamiento adyuvante con quimioterapia hormonoterapia en ensayos randomizados EBCTCG*

| Tratamiento | Grupo Pacientes | Reducción % en posibilidades anuales de: Recurrencia | Muerte |
|---|---|---|---|
| TAM | Todas | 25 + 2 | 16 + 2 |
| | < 50 años | 12 + 4 | 6 + 5 |
| | > 50 años | 29 + 2 | 20 + 2 |
| Ablación avárica | | | |
| QTx | Todas | 21 + 2 | 11 + 2 |
| | < 50 años | 28 + 4 | 17 + 4 |
| | > 50 años | 17 + 6 | 9 + 3 |
| QTx | Ganglios - | 26 + 7 | 18 + 8 |
| | Ganglios + | 30 + 7 | 18 + 3 |
| QTx + TAM vs | < 50 años | 28 + 3 | 20 + 4 |
| QTx | > 50 años | 7 + 4 | 3 + 5 |
| TAM+QTx vs | < 50 años | 26 + 5 | 10 +7 |
| TAM | > 50 años | 32 + 6 | -6 + 23 |
| QTx+ ablación ovárica | < 50 años | 29 + 9 | 19 + 11 |

*TAM = tamoxifeno; QTx= quimioterapia*

## Tabla 3

*Tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios negativos.*

| Grupos: | Mínimo riesgo | Riesgo Intermedio | Alto riesgo |
|---|---|---|---|
| Premenopáusica | | | |
| RE + No Ttx | Vs TAM | TAM+/- QTx<br>Ovariectomía<br>LHRH* | QTx + TAM<br>Ovariectomia<br>LHRH* |
| RE - -- | -- | QTx | |
| Postmenopáusica | | | |
| RE+ Vs TAM | No Tx | TAM +/- QTx | Tam +QTx |
| RE - | No Ttx | -- | QTx |

* *Opciones pendientes de valorar en ensayos clínnicos.*
*RE = receptores de estrógenos; QTx = Quimioterapia; TAM = tamoxifeno*
*Fuente: St Gallen 1998*

## Tabla 4

*Tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios positivos.*

| Grupo pacientes | tratamiento |
|---|---|
| **Premenopáusica** | |
| **RE (+)** | **QTx + TAM** |
| | **Ovariectomía + TAM*** |
| | **LHRH*** |
| | **QT+ LHRH + TAM** |
| **RE (-)** | **QTx** |
| **Postmenopáusica** | |
| **RE (+)** | **TAM + QTx** |
| **RE (-)** | **QTx** |

** Opciones pendientes de valorar en ensayos clínicos.*
*RE = receptores de estrógeno; QTx = Tamoxifeno; QTx= quimioterapia*
*Fuente: St Gallen 1998*

Si se analizan los resultados en función de los distintos subgrupos de pacientes y de su riesgo de recaída en el momento del diagnóstico, se comprueba que para el grupo de pacientes de bajo riesgo (ganglios negativos) el beneficio absoluto, obtenido con el tratamiento adyuvante es sólo del 10,4%, en pacientes < de 50 años y del 5,7% en pacientes entre 50-69 años en cuanto a la SLE, lo que se juzga, a veces, insuficiente para justificar el uso del tratamiento considerando su toxicidad. No obstante, la curación del cáncer de mama en este subgrupo de pacientes de bajo riesgo es difícil de predecir, ya que seguimientos a largo plazo de pacientes con ganglios negativos tratadas quirúrgicamente mostraron que tras 5 años, la cirugía no controló la enfermedad en el 25% de las mismas, se desarrolló enfermedad metastásica en el 20%, y el 20% falleció. Tras 10 años, la recurrencia se produjo en el 43% y las muertes en el 32%. Por tanto, aunque la reducción del riesgo de recaída con el tratamiento es modesta, dada la incidencia del cáncer de mama en los países desarrollados, podría suponer un número significativo de pacientes beneficiadas por el tratamiento.

Los resultados de varios ensayos clínicos randomizados y controlados desarrollados en los últimos años están demostrando que existe un beneficio, tanto en la SLE como en la SG, en el grupo de pacientes con ganglios negativos tratadas de forma adyuvante. Sólo en aquel subgrupo de mujeres con factores pronósticos de muy bajo riesgo de recaída no estarían justificados los tratamientos de QTx adyuvantes actuales (tabla 3) [11].

Globalmente, considerando a las pacientes con afectación axilar y sin ella, la QTx adyuvante consigue una reducción significativa de la recaída y muerte a los 10 años de seguimiento (Tabla 2) [9].

Por su parte, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos realizó en 1990 una conferencia de consenso, en que adoptó la QTx como parte del tratamiento de todas las pacientes con axila+ y en axila, con riesgo demostrado de recidiva [10].

Es claro que un alto porcentaje de pacientes con N(-), nunca necesitarán de QTx adyuvante, pues tiene enfermedad de buen pronóstico. La Conferencia de Consenso llevada a cabo en Saint Gallen, en 1998[11], sobre tratamiento adyuvante en cáncer de mama, estableció la existencia de 3 grupos de riesgo diferentes para recaída (figura 1) y estableció también las recomendaciones reflejadas en las Tablas 3 y 4, para cada subgrupo de pacientes a tratar en función de factores de valor pronóstico establecido.

En esta conferencia se estableció un primer subgrupo de pacientes de muy bajo riesgo, con tumores < 1 cm, grado nuclear I y RE+, en que se sugiere no tratar, siendo electivo el uso de tamoxifeno (TAM). Otro grupo de pacientes requiere sin duda de terapia (ver tabla).

En pacientes sin compromiso axilar se establecieron 3 categorías de riesgo de recaída, acordándose considerar a las pacientes con riesgo de recaída menor a 10% como no candidatas a terapia adyuvante de rutina.

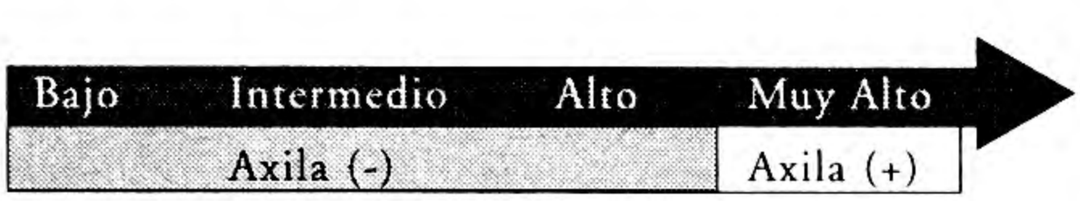
Quimioterapia adyuvante es útil en pacientes con RE(+) Y RE(-).

Aunque el beneficio protector de la QTx adyuvante se confirmó inicialmente sólo en pacientes premenopáusicas, RE(-), posteriormente estudios mejor diseñados permitieron demostrar el beneficio de ésta en pacientes con RE+ [12].

El grupo de estudios NSABP, en el ensayo B-16, incluyó 1124 pacientes ≥ 50 años, N(+)RE(+). Se comparó tamoxifeno (TAM) solo, versus QTx +TAM, de-

## Figura 1

*Cáncer de mama temprana. Factores de riesgo recaída*




| | | | |
|---|---|---|---|
| T | <1 | 1 - 2 | > 2 c |
| Gº | 1 | 1 - 2 | 2 - 3 |
| RE/ RPg | (+) | (+) | (-) |
| Edad | > 35 | > 35 | > 35 |

## Figura 2

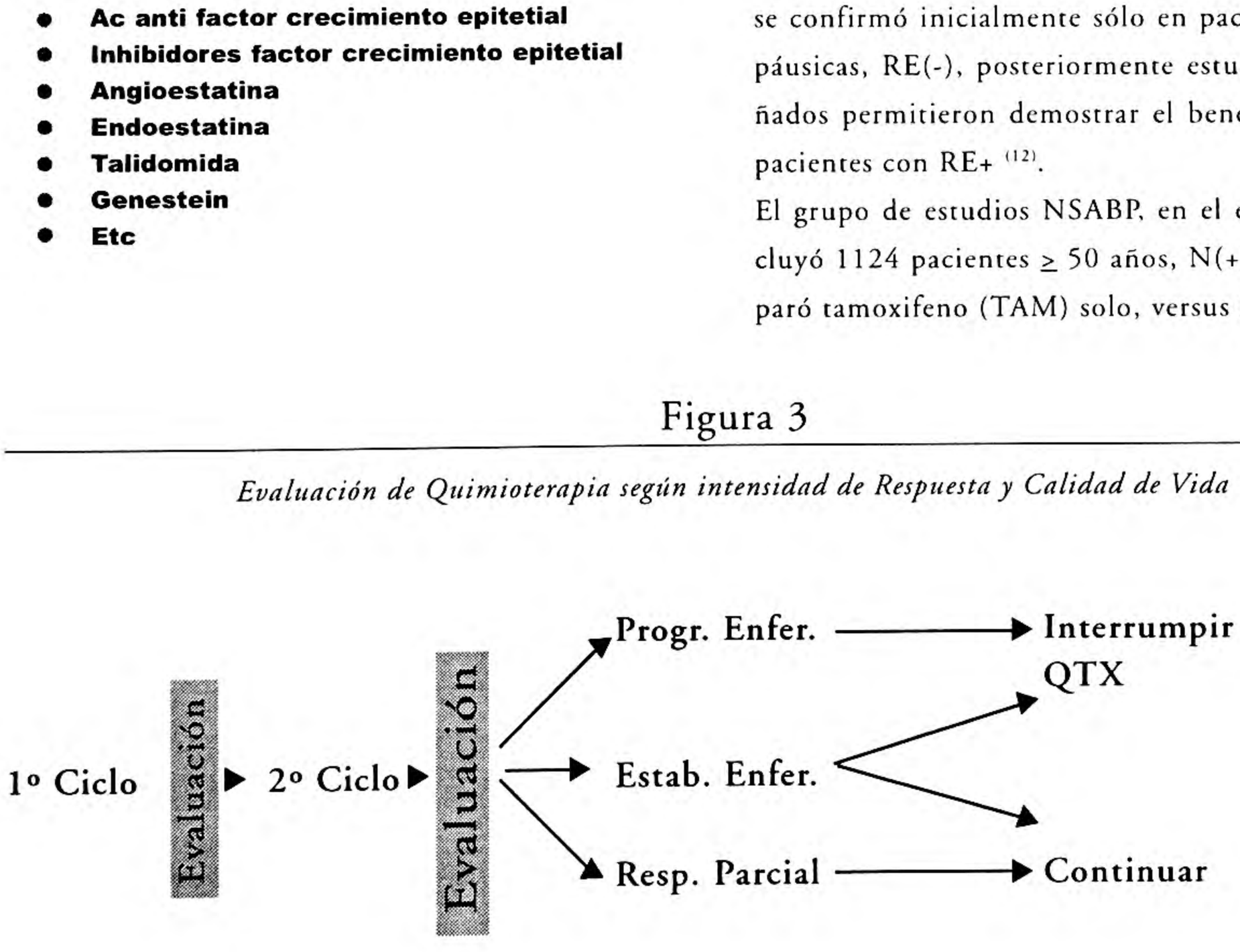
*Nuevas terapias en cáncer*

**Terapia Antiangiogénica**

- **Ac anti factor crecimiento epitetial**
- **Inhibidores factor crecimiento epitetial**
- **Angioestatina**
- **Endoestatina**
- **Talidomida**
- **Genestein**
- **Etc**

## Figura 3

*Evaluación de Quimioterapia según intensidad de Respuesta y Calidad de Vida*



## Tabla 5

*Regímenes estándar de quimioterapia*

| FAC | IV C/21 días x 6 ciclos |
|---|---|
| 5 - FU | 500 mg/m² |
| Adriamicina | 50 mg/m² |
| Ciclosfosfamida | 500 mg/m² |

| FEC | IV C/21 días x 6 ciclos |
|---|---|
| 5 - FU | 500 mg/m² |
| Epirubicina | 75 mg/m² |
| Ciclosfosfamida | 500 mg/m² |

| AC | IV C/21 días x 6 ciclos |
|---|---|
| Adriamicina | 60 mg/m² |
| Ciclosfosfamida | 600 mg/m² |

| CMF | EV CI 21 días x 6 ciclos |
|---|---|
| Ciclosfosfamida | 100 mg/m² po d 1-14 |
| Metrotrexato | 40 mg/m² EV día 1 y 8 |

| CMF | EV CI 21 días x 6 ciclos |
|---|---|
| Ciclosfosfamida | 600 mg/m² |
| Metrotrexato | 40 mg/m² |
| 5-FU | 600 mg/m² |

| MFL | EV CI 21 días |
|---|---|
| Mitoxantrona | 12 mg/m², día 1 |
| 5-FU | 350 mg/m² días 1-3 |
| Leucovorina | 300 mg días 1-3 |

mostrándose SG a 3 años de 84% y 93% respectivamente. La diferencia fue significativa para QTx+TAM [12]. Un estudio del grupo SWOG en 1558 pacientes reportó SLE a 4 años de 72% vs 79% en favor de la terapia combinada FAC+TAM vs TAM en postmenopáusicas. El estudio NSABP B-20 reveló en mujeres de ≥ 50 años ganancia en SLE de 10% para MF+TAM y 26% para CMF+TAM; el riesgo relativo de muerte se redujo en tasas de 20% y 43%, respectivamente [13].

Quimioterapia adyuvante es útil en pacientes N(-), RE(+).

Las pacientes con tumores RE(+) se benefician del uso de TAM e inicialmente se consideró que no obtenían beneficio con QTx y, como mencionamos antes,

## Tabla 6

*Nuevos Regímenes de quimioterapia*

| Nuevos regímenes | |
|---|---|
| Paclitaxel | 175 mg/m2 EV cada 21 días o 90 mg/m2 EV semanal |
| Docetaxel | 100 mg/m2 EV cada 21 días 0 40 mg2 EV semanal |
| Xeloda | 2500 mg/m2 oral días 1-14, cada 21 días |

## Tabla 7

*Recomendaciones de Terapia de Ministerio de salud*

| El Ministerio de Salud recomienda los siguientes protocolos: | |
|---|---|
| Grupo 1: | Premenopaúsicas < 50 años, estadios I y II con diámetro patológico tumoral ≥ 2 cms. N - ó N1-3: ac 60/600 x ciclos. |
| Grupo 2: | Premenopáusicas < 50 años estadios I y II con N4+: AC 60/600 x 4 seguido de CMF 600/60/600, días 1 y 8 x 4. |
| Grupo 3: | Postmenopáusicas ≥ 50 años estadios I y II con diámetro patológico tumoral ≥ 2 cms. N- ó NI-3: AC 60/600x 4. |
| Grupo 4: | Postmenopáusicas ≥ 50 años estadios I y II N4+: AC 60/600x 4 seguido de CMF 600/40/600, días 1 y 8 x4 ciclos. |

sólo recientemente se logró demostrar que la QTx beneficia a las pacientes con N(-).

Los datos del NSABP B-20 [13] apoyan también el uso de QTx en N(-) RE(+). En este ensayo clínico se le administró a 772 pacientes N(-) RE(+) solamente TAM: en 767 se asoció metrotrexato-5-fluorouracilo (MF)+TAM y en otros 768 pacientes, CMF+TAM. A 5 años, la SLE fue de 84%, 89% y 90% respectivamente, diferencia significativa en favor de la asociación CMF y MF+TAM; asimismo, la diferencia en SG es también sugerente de beneficio (94%, 96% y 97%) en favor de la asociación de CMF y MF+TAM. Si bien las ganancias absolutas y relativas son estadísticamente significativas, su valor real se presta para controversia.

**2. Postmenopausia**

El uso de QTx adyuvante en las pacientes postmenopáusicas es aún un hecho no resuelto completamente. El meta-análisis demostró la utilidad de la QTx en mujeres de 50 a 69 años; pero el problema es el grupo de pacientes con 70 años o más. En estos pacientes no se ha confirmado que la QTx adyuvante sea de beneficio, lo cual se puede explicar porque la comorbilidad induce a un serio detrimento en la capacidad de soportar dosis completas de citostáticos. En estos casos la decisión deberá ser adoptada en forma individual y discutida con la propia paciente.

**Alternativas de quimioterapia Adyuvante**

Aún existen divergencias en cuanto al régimen de terapia que se debe indicar. La inclusión de adriamicina en los esquemas de tratamiento (FAC) puede tener ventajas adicionales en pacientes con enfermedad ganglionar importante (con más de tres ganglios comprometidos). La revisión de 1998 del meta-análisis, analiza los estudios que utilizan adriamicina, demostrando un beneficio de los mismos sobre regímenes que no incluyen esta droga [14, 19].

Recientemente se ha incorporado a los taxanos en la terapia adyuvante de cáncer de mama. El primer reporte publicado es el CALGB 9344 en N(+) en el cual se demostró que la adición de 4 ciclos de paclitaxel a la terapia convencional mejoraba el pronóstico significativamente. Con mediana de seguimiento de 18 meses para las 3.170 pacientes, la SLE fue de 86% vs 90% y la SG de 86% vs 97% en favor de la adición de paclitaxel. Aunque en valores absolutos el beneficio de este estudio no parece importante, en términos relativos la ganancia es cercana a 50% y se debería mantener a 5 años, conduciendo a una ganancia absoluta mucho mayor que la observada a los 18 meses, especialmente en pacientes con múltiples ganglios axilares comprometidos [20].

Existe mucha esperanza de que ambos taxanos tengan un gran impacto en reducir la tasa de recidiva. Hospital Clínico Universidad de Chile y Clínica Alemana toman parte de un estudio internacional denominado "estudio BIG-2", en el cual se busca demostrar el efecto de docetaxel (Taxotere), en adyuvancia, en mujeres con axila positiva.

**QTX Adyuvante: Resumen**

La mayor parte de las pacientes tratadas con QTX adyuvante tienen incrementos absolutos de sobrevida entre 1% y 10%, incluyendo pre y postmenopáusicas RE(+) y RE(-), N(-) y N(+). La adición deTAM resulta útil en todas las pacientes RE(+).

La QTx no está indicada en los tumores de muy buen pronóstico < de 1 cm.

La elección debe hacerse por el momento entre ACx4, FAC ó CMF clásico x 6 en las pacientes N(-) y N(+) 1-3; en las pacientes N(+) ≥10 la indicación es A+CMF. Otra posibilidad es indicar a todos los pacientes N(+) ACx4 +Taxol x4.

**2. QTx de inducción (Neoadyuvante) en el tratamiento del cáncer a la mama localmente avanzado.**

El cáncer de mama localmente avanzado es aquél que presenta una enfermedad voluminosa locorregional, sea o no resecable quirúrgicamente (estadios III). El pronóstico del cáncer de mama localmente avanzado

con tratamientos locorregionales aislados (cirugía +/- radioterapia) es muy desfavorable. Un tipo de pronóstico particularmente ominoso lo constituye el carcinoma inflamatorio de mama.

La introducción, en la década de los 70, de la QTx neoadvuvante (previa a la cirugía) ha cambiado el panorama pronóstico del cáncer de mama localmente avanzado. Con QTx neoadyuvante convencional (usualmente una pauta que incluye adriamicina o epiadriamicina), cerca del 80% de las enfermas logran una reducción superior al 50% del volumen de la enfermedad mamaria y axilar. Tras 3-5 ciclos de QTx neoadyuvante, cuando se considera que las enfermas han logrado la máxima respuesta, las pacientes son sometidas a cirugía. En el 70 % de los casos se comprueba una disminución del estadio patológico en relación al observado clínicamente antes de la QTx, y cerca del 15% de las enfermas no presentan tumor residual en la pieza con los protocolos más activos[21, 22]. Tras la cirugía, usualmente el tratamiento se completa con 3-6 ciclos de QTx posquirúrgica y radioterapia. Con este manejo multimodal, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años ha aumentado hasta el 30-40% en la mayoría de las series de la literatura.

**La QTx preoperatoria tiene tres ventajas:**

1. El inicio precoz de una terapia sistémica en una enfermedad con alta tasa de recidiva sistémica.
2. La disminución de la extensión de los bordes de la resección quirúrgica para obtener bordes libres de enfermedad.
3. Permite identificar la respuesta a la terapia "in vivo".

El carcinoma inflamatorio es un subgrupo de carcinoma de mama localmente avanzado con peor pronóstico y mayor agresividad en su curso clínico. Es un tumor infrecuente (1-6% de todos los tumores mamarios). El carcinoma inflamatorio es una entidad clínico patológica caracterizado por la induración difusa de la piel de la mama comprometida, con borde erisipeloide, generalmente sin masa palpable subyacente. El dato anatomopatológico es la infiltración de los linfáticos dérmicos (que no es requisito indispensable para el diagnóstico de carcinoma inflamatorio). Con la introducción de los tratamientos combinados en la última década, el pronóstico de este tipo de carcinoma ha cambiado favorablemente con una SLE y una SG a los 5 años del 30% y 50% respectivamente.

**3. QTx en el tratamiento del cáncer de mama metastático.**

En la actualidad poco más de un 10% de pacientes con cáncer de mama son diagnosticadas con metástasis. No obstante, una elevada proporción de pacientes en estadio II y III, así como un porcentaje en estadio I, (40 a 50% de ellos) presentará a lo largo de su evolución una diseminación a distancia.

El cáncer de mama diseminado se considera una enfermedad crónica, con una historia natural muy heterogénea. Mientras algunas pacientes presentan una rápida evolución con una extensa diseminación y muerte en pocos meses, otras padecen una enfermedad de lento crecimiento con etapas prolongadas de estabilización o de lenta progresión. Las metástasis pueden ser precoces o tardías tras el tratamiento inicial del tumor primario, afectar a uno o a varios órganos, ser o no sintomáticas y comprometer la función de estructuras vitales. Todo ello va a condicionar la decisión terapéutica a adoptar.

El cáncer de mama avanzado no es curable con tratamiento convencional, por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento en esta situación es la paliación de los síntomas. Aunque el tratamiento tiene un propósito curativo cuando el cáncer de mama se limita a la mama y a la axila, la aparición de metástasis cambia la intención terapéutica de curativa a paliativa. Por lo tanto, su tratamiento se considera más crónico que agudo. La toxicidad del tratamiento es de gran importancia cuando su objetivo es reducir los síntomas y mejorar el estado funcional. Es necesario equi-

librar la toxicidad relacionada con el tratamiento y la tasa de respuesta para alcanzar la paliación. El tratamiento del cáncer de mama metastásico ha sufrido muchos cambios, tanto cuantitativos como cualitativos, con diferentes grados de éxito e índices de respuesta.

El cáncer de mama metastásico es, esencialmente, una enfermedad incurable, aunque un mínimo porcentaje de enfermas (2 a 5%) puede obtener remisiones completas mantenidas en el tiempo, compatible con curación de la enfermedad. La QTx aumenta la supervivencia de las enfermas con metástasis, y puede mejorar de forma notable la calidad de vida al eliminar los síntomas durante la evolución de la enfermedad.

Las modalidades terapéuticas más utilizadas en el cáncer de mama metastásico son la QTx y hormonoterapia, sin olvidar la radioterapia, que puede ser de gran utilidad para el control sintomático en un área limitada de la enfermedad (por ejemplo, metástasis osteolíticas dolorosas, compresión medular o metástasis cerebrales).

Cerca de una tercera parte de la totalidad de los cánceres de mama son hormonosensibles, esto es, responden al tratamiento hormonal con antiestrógenos, progestágenos o inhibidores de la aromatasa. La duración media de la respuesta al primer tratamiento hormonal es de 8-12 meses, las pacientes que responden a la primera línea de hormonoterapia pueden responder a una segunda o tercera líneas, y aún a la quimioterapia, por lo que su supervivencia media se acerca a los 3 años y medio [23]. Las enfermas no hormonosensibles tienen un peor pronóstico y deben ser tratadas con quimioterapia de entrada.

Los fármacos activos más usualmente utilizados en el cáncer de mama metastásico se recoge en la Tabla I. En monoterapia, inducen tasas de respuesta del 30-45%, pero con pocas respuestas completas.

Habitualmente, se utilizan combinaciones de 2 a 3 de estos fármacos, con lo que la tasa de respuestas objetivas sube al 50-80%, con cerca del 15% de respuestas completas. Los regímenes más usualmente utilizadas son CMF y FAC. Las pacientes que responden a la primera línea de QTx aún pueden responder a una segunda y a una tercera línea al producirse la progresión. Pese a todo, la mediana de supervivencia de las pacientes no hormonosensibles tratadas con QTx es de 14-16 meses. Tan solo las pacientes que logran una remisión completa de la enfermedad con QTx logran una mejor supervivencia (mediana de 3 años), aunque la inmensa mayoría sufren finalmente progresión de la enfermedad metastásica, y fallecen a causa de la enfermedad.

Cuando se compara con los resultados de la monoquimioterapia, la frecuencia de respuestas objetivas y la duración de la respuesta a la poliquimioterapia son superiores.

La poliquimioterapia basadas en antraciclinas tiene un índice de respuesta superior que las combinaciones que carecen de estos fármacos. Existen innumerables combinaciones y programas de agentes quimioterápicos que se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama metastásico (Tabla 5). Se han establecido una serie de regímenes como tratamientos de elección inicial: FAC, CMF, NFL (mitoxantrona, 5-FU, leucovorina). Estos regímenes convencionales se consideran como los más activos y alcanzan una respuesta objetiva de entre un 50 y un 70%, y una respuesta completa de entre 10 y 15%, con una duración media de respuesta de 9-12 meses.

Aunque existe mayor tendencia a utilizar poliquimioterapia, existe un ensayo que demostró que la combinación de adriamicina mas taxol produce mayor tasa de respuesta que monoterapias con adriamicina o taxol, sin embargo a largo plazo las pacientes tratadas con monoterapia vivieron más largo tiempo, pues al momento de producirse el fracaso con una droga, las pacientes fueron tratadas con la otra monoterapia, maniobra que no puede realizarse al usar ambas drogas simultáneamente.

Cuando la enfermedad progresa después o durante un tratamiento inicial se pueden ensayar otros agentes sin resistencia cruzada con los primeros. Estas segundas líneas de tratamiento presentan un índice de respuestas objetivas de un 30% y la duración de la respuesta es inferior a 6 meses.

En los últimos años se ha determinado la actividad antitumoral frente al cáncer de mama de nuevos fármacos, eficaces incluso en enfermedades resistentes a las antraciclinas. Tal es el caso de los taxanos (paclitaxel, docetaxel), y de la vinorrelbina. Las combinaciones de QTx con taxanos han mostrado una actividad antitumoral muy elevada. El nivel de actividad detectado en distintos estudios fase II en combinación con antraciclinas hace pensar en su posicionamiento como tratamiento de primera línea en cáncer de mama metastásico.

La Herceptina es un anticuerpo monoclonal capaz de fijarse a la superficie de las células que expresan el receptor de crecimiento Her2 Neu. Ensayos clínicos recientes han demostrado la actividad de Herceptina en cáncer de mama avanzado HER2+ como agente individual (tasa de respuesta (RR) del 21%) o agregado a AC o paclitaxel (RR 36 vs 62%)[25, 26]. Esto ha motivado diversos ensayos clínicos como terapia adyuvante.

Las terapias farmacológicas del cáncer de mama están lejos aún de haber logrado un nivel óptimo, por ello se busca nuevas formas de terapia. Especialmente útil resulta el uso de bifosfonatos, y altamente prometedoras las terapias antiangiogénicas. (Tabla 6).

**III. ¿Cuánta quimioterapia se debe usar?**

Como se mencionó anteriormente en adyuvancia, en enfermedad de buen pronóstico bastan 4 ciclos AC. En aquellas pacientes que tienen N(+) se recomienda actualmente 4 ciclos AC seguidos de 4 ciclos de taxol. Otros grupos usan uniformemente 6 ciclos FAC.

En terapia de inducción se indica 3 a 4 ciclos previos a la cirugía y posteriormente debe continuar con un número de ciclos que completan lo que habitualmente se indica en adyuvancia, en caso de FAC si recibió 3 ciclos previos debe recibir otros 3 ciclos después de la cirugía.

En terapia de enfermedad diseminada la duración del tratamiento está muy discutida, algunos autores defienden su continuidad hasta detectarse una progresión, mientras que otros arguyen que los beneficios terapéuticos no aumentan si el tratamiento se prolonga más allá de los seis meses en aquellas pacientes en las que se detecta una respuesta parcial.

En el raciocinio habitual de los tratamientos quimioterápico se evalúa a lo menos dos elementos importantes: efectividad antitumoral y toxicidad provocada por el medicamento. La efectividad antitumoral es evaluada con TAC cada dos ciclos, y en caso de disminución significativa del tamaño tumoral y toxicidad aceptable, continua la terapia por dos ciclos más realizando una nueva evaluación de la respuesta tumoral. Si en las evaluaciones se encuentra estabilización de la enfermedad, se considera más la calidad de vida y estadio funcional del paciente, si éstos han mejorado, entonces el tratamiento continúa por dos ciclos más, pero si la calidad de vida empeora, la QTx se interrumpe. Asimismo, si se detecta progresión de enfermedad, la conducta adecuada es cambio o la interrupción definitiva de la terapia (Figura 3).

En cuanto a la jerarquía de los beneficios en oncología, existen muchos índices de eficacia que se reportan en ensayos de QTx en pacientes con enfermedad metastásica. Ellos son sobrevida global, sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta, (con una creciente relevancia en el reconocimiento de la utilidad de la estabilización de enfermedad), y calidad de vida. La mayor importancia se le da a la sobrevida global y esto nos conduce a la pregunta de ¿cuánto tiempo se debe prolongar la sobrevida para que este efecto sea considerado clínicamente útil?. En el Reino Unido se considera que una prolongación de al menos 3 meses o más, es relevante en el caso de pacientes con enfermedad avanzada[28].

*Referencias*

*1. Carter CL, Allen C, Henson DE.*
*Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cancer cases. Cancer 1989; 36: 181-7.*

*2. Bianchi S, Paglierani M, Zampi G, Cataliotti L, Bonardi R, Ciatto S.*
*Prognostic significance of c-erb B-2 expression in node negative breast cancer. Br J Cancer 1993; 67: 625-9.*

*3. Thor AD, Berry DA, Budman DR,Muss HB, Kute T, Henderson IC, Barcos M, Cirrincione C, Edgerton S, Allred C, Norton L, Liu ET.*
*c-erb B-2, p.53 and efficacy of adjuvant therapy in lymph node positive breast cancer. J Nat Cancer Inst. 1998; 90: 1346-60*

*4. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu, Hyams D, Fisher ER, Lippman ME, Wickerham DL, Wolmark N.*
*erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node positive, hormone receptor negative breast cancer. J. Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1361-70.*

*5. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, Anbazhagan R, Styles J, Rudenstam CM, Golouh R, Reed R, et al.*
*Prognostic importante of c-erb B-2 expression in breast cancer. J Clin Oncol 1992; 10: 1049-56.*

*6. Pegram MD, Finn RS, Arzoo K Beryt M, Pietras RJ, Slamon DJ.*
*The effect of HER-2/ neu overexpression on chemotherapeutic drug sensitivity in human breast and ovarian cancer. Cells Oncogene 1997; 15: 537-7.*

*7. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossí A, Brugnatelli L, Brambilla De Lena M, Tancini G, Bajetta E; Musumecí R, Veronesi U.*
*Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976; 294: 405-10.*

*8. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C:*
*Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. N Engl J Med 1995; 332: 901-6.*

*9. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group:*
*Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or inmune therapy. Lancet 1992; 339: 71-78.*

*10. National Institute for Health Consensus Conference.*
*Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 1991; 265: 391-5.*

*11. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ.*
*Meeting Highlights: Internacional Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1601-08.*

*12. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, Dimitrov NV, Brown AM, Wickerham DL, Wolmark N, Margolese RG, Bowman D, Glass AG, et al.*
*Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumor responsive to tamoxifen: resuits from the NSABP Project-B-1 6. J Clin Oncol 1990; 8: 1005-18.*

*13. Fisher B, Dignam J, DeCillis A, Wickerham DL. Wolmark N, Emir B, Dimitrov N, Abramson N, Atkins JN, Shibatya H, and Deschenes L.*
*The worth of chemotherapy and tamoxifen (TAM) over TAM alone in node-negative patients with estrogen-receptor (ER) positive invasive breast cancer: first resuits from NSABP B-20. Proc. ASCO 1997; 16: 1.*

*14. Fisher B, Redmond C, Wickerham DL Bowman D, Schipper H, Wolmark N, Sass R, Fisher ER, Jochimsen P, Legault-Poisson S, et al.*
*Doxorubicin-containing regimen for the treatment of stage II breast cancer. The NSABP experience. J. Clin Oncol 1989; 7: 572-82.*

*15. Misset JL, di Palma M, Delgado M, Plagne R, Chollet P, Fumeleau P, Le Mevel B, Belpomme D, Guerrin J, Fargeot P, Metz R, Ithzaki M, Hill C, Mathe G.*
*Adjuvant treatment of node positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. Final report after a 16-years median follow-up duration. J Clin Oncol 1996; 14: 1136-45.*

*16. Tormey DC Gray R Abeloff MD, Roseman DL, Gilchrist KW, Barylak EJ, Stott P, Falkson G.*
*Adjuvant therapy with a doxorubicin regimen and long term tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. An ECOG trial. J Clin Oncol 1992; 10: 848-56.*

*17. Coombes RC, Bliss JM, Wils J, Morvan F, Espie M Amadori D, Gambrosier P. et al.*
*Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node positive operable breast cancer. Results of a randomized trial. J Clin Oncol 1996; 14: 3545*

*18. Levine et al.*
*Randomized trial of intensiva cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil compared with cyciophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node positive breast cancer. J Clin Oncol 1998; 16: 2651-58.*

*19. Moliterniet A Bonadonna G, Valagussa P, Ferrari L, Zambetti M.*
*Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. J Clin Oncol 1991; 9: 1124-30.*

*20. Henderson et al.*
*lmproved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. Proc ASCO 17: 390A, 1998 (abst).*

*21. Piccart M, Kerger J, Tomiak E, Perrault DJ.*
*Systemic Treatment for locally advanced breast cancer: what we still need to learn after a deade of multimodality clinical trials. Eur J Cancer 1992; 28: 667*

*22. Hortobagy G, Singletary S, McNeese M.*
*Treatment of loclly and inflamatory breast cancer. In: Harris J, Lippman, Morrow M et al, eds. Diseqase of the breast. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1996: 585*

*23. Harris JR. Cancer of the Breast In.*
*De Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA, eds. Cancer, Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, Lippincott 1997: 1541-1616.*

*24. Local Management of Invasive Breast Cancer, In: Harris JR, Hellmann S, Henderson IOC, Kinne, DW, eds.*
*Breast Diseases. Philadelphia, Lippincott 1996: 487-547.*

*25. McGuire WL, Clark GM.*
*Prognostic factors and treatment decision in axillary node-negative the breast cancer. N Engl J Med 1992; 326: 1756-61.*

# El PAP test

Alfredo Dabancens

**Resumen**

*El examen citológico de Papanicolaou o "Pap Test" tiene un merecido sitial como herramienta de detección precoz del cáncer de cuello uterino y su aplicación significó un hito decisivo en la lucha contra el cáncer. Es necesario precisar sin embargo, que esta técnica no constituye un "seguro contra el cáncer" y que con el paso del tiempo se han hecho evidentes sus fortalezas y sus debilidades, las que hay que tomar en consideración para tratar de optimizar al máximo su eficacia. Un análisis detallado de los factores que hay que tomar en cuenta para prevenir errores, se plantea en la presente actualización.*

**Summary**

*The cytologic Papanicolau exam or "Pap test" has a deserving position as a tool in the early detection of cancer of the neck of the uterus and it's application signifies a decisive breackthrough in the fight against cancer. It is necessary, however, to specify that this technique does not constitute "insurance against cancer" and that with the passage of time it's strengths and weaknesses have become evident; these have to be taken into consideration in order to optimize it's efficacity to the maximum. A detailes analysis of the factors that have to be taken into account in order to prevent errors are outlined in the following update.*

*Servicio*
*de Anatomía Patológica*
*Hospital Clínico*
*Universidad de Chile*

## Introducción

El Dr. George Papanicolaou tuvo una situación típica de "serendipia" El era un biólogo de la reproducción que estaba empeñado en conocer las manifestaciones citológicas del ciclo ovárico, a través de las modificaciones de las células que exfolian de la mucosa vaginal. Hizo primero sus estudios del ciclo estral en roedores, y luego los aplicó al estudio del ciclo en la mujer. Estudiando colpocitogramas, se encontró casualmente con células neoplásicas en 1924 y tuvo la inteligencia de darse cuenta de la importancia del hallazgo, lo que lo motivó a hacer una presentación de este "NEW CANCER DIAGNOSIS" en la Tercera Conferencia "For the Betterment of the Human Race" en 1928. El rechazo por parte de los patólogos no lo aminoró, sino que estando convencido del gran aporte potencial que este método tendría, se abocó

con gran perseverancia a perfeccionar la técnica de tinción de los extendidos citológicos, y posteriormente a adquirir experiencia en todas las filigranas morfológicas que pueden presentar las células exfoliadas en diferentes condiciones patológicas. En esto ocupó silenciosamente 12 años, trabajando a puertas cerradas en el más absoluto secreto, sin mostrar el material ni las fotos, ni siquiera a sus más cercanos colaboradores. Una enorme inversión de energía e incontables ensayos, los dedicó a perfeccionar las técnicas de fijación y de tinción, basándose en la idea de las tinciones tricrómicas de la histología, pero introduciendo colorantes solubles en alcohol lo cual fue su gran aporte, insuperado hasta el presente, al conseguir la transparencia de los citoplasmas y la posibilidad de observar la morfología de los núcleos a través de ellos.

La técnica de coloración de Papanicolaou, publicada en Science, 95:438-9, 1942, da una excelente tinción nuclear, permitiendo distinguir los detalles finos de la estructura interna del núcleo, consigue una adecuada transparencia citoplasmática que facilita el estudio de extendidos celulares que siempre presentan sobreposición celular, y da abundante información acerca de la diferenciación citoplasmática de cada célula, permitiendo reconocer su origen y característica biológicas, como normales, reactivas, discarióticas o cancerosas.

La segunda fortaleza del frotis de Papanicolaou es su simplicidad, lo fácil que resulta obtenerlo durante un examen ginecológico de rutina, la ausencia de molestias que ocasiones a la mujer, y lo sencillo que resulta procesarlas para su estudio microscópico. El preconizó como fijador una mezcla al 50% de alcohol y éter en la cual se introducían de inmediato los frotis, para evitar la aparición de deformaciones y alteraciones inducidas por la desecación y se dejaban por un mínimo de media hora. Este método de fijación aunque excelente desde el punto de vista morfológico, presentaba un problema logístico de transporte de los frascos entre las policlínicas de toma de muestras y el laboratorio de citología. En realidad no era práctico para trasladar más de 50 exámenes ni para remitirlos a distancia. La introducción de los fijadores en aerosol, solucionó definitivamente este problema.

El desarrollo de diversas espátulas, empezando por la espátula de Ayre, y de otros instrumentos de toma adecuados para la obtención de células desde el canal endocervical, permitió que el frotis de Papanicolaou lograra una alta sensibilidad y especificidad en la pesquisa del carcinoma cervicouterino y de sus precursores.

La siguiente etapa consistió en adiestrar al personal técnico y profesional capacitado para interpretar estos exámenes. Cada citotecnólogo puede estudiar entre 10.000 y 14.000 muestras anuales, y la escasez de estos profesionales fue inicialmente un factor limitante para la propagación masiva del método. Desde 1946, Papanicolaou empezó a dictar cursos regulares de citopatología para Patólogos. A uno de esos primeros cursos asistió el Dr. Alberto Guzmán Fernández, Patólogo de la Cátedra de Ginecología del Profesor Juan Wood del Hospital Clínico José Joaquín Aguirre. A raíz de esta experiencia, se empezaron a realizar exámenes de Papanicolaou en nuestro Hospital Universitario, que fue pionero en Chile en la introducción de esta nueva tecnología. Luego la American Cancer Society fomentó el desarrollo de numerosas Escuelas de Citotecnología, las cuales en Estados Unidos, Canadá y posteriormente en Europa Occidental, han permitido, contar con los recursos humanos necesarios para desarrollar programas masivos de detección. El Dr. Rodrigo Prado inició un Programa de Detección Precoz del Cáncer de Cuello Uterino en 1965, el cual ha alcanzado un desarrollo nacional exitoso que es considerado como un ejemplo en otros países Latinoamericanos.

El examen de Papanicolaou, o Pap test, cumple con todos los requisitos para ser empleado como una herramienta masiva de tamizaje o de detección, ya que:

1) detecta una enfermedad grave; 2) es un método simple; 3) es barato; 4) de alta sensibilidad; 5) es bien tolerado por las mujeres; y 6) las mujeres a quienes se detecta precozmente el Cáncer de Cuello Uterino, pueden recibir un tratamiento curativo, presentando individual y colectivamente un excelente pronóstico. Por lo tanto, aplicando este método en forma organizada en una población, se podría esperar un descenso significativo en las tasas de mortalidad por este carcinoma.

Las limitaciones del método de pesquisa se han ido encontrando con el paso del tiempo, al constatar que el cáncer de cuello uterino no ha desaparecido, y que en muchos países no se ha notado el efecto preventivo esperado, a pesar de los años que se está aplicando.

Existen dos niveles de problemas que atentan contra la eficacia del procedimiento. Primero a nivel del examen mismo que puede tener resultados falsos negativos por una serie de razones, y segundo a nivel de la Estrategia de los Programas de Detección Precoz, la cual muchas veces presenta fallas de diseño y organización.

Definición de "Falso Negativo": Es un examen informado como "Negativo para células neoplásicas" en circunstancia que la mujer es portadora de una Lesión de Alto Grado (Neoplasia Intraepitelial o invasora) Para evitar en lo posible los Falsos Negativos es importante interiorizarse y enseñar los detalles de una buena técnica de toma del examen de Papanicolaou.

Las Causas de Resultados Falsos Negativos son las siguientes:

I. Condiciones de la Paciente: En ocasiones la mujer portadora de una Lesión de Alto Grado no exfolia células neoplásicas por cualquiera de las siguientes situaciones:

Lavado vaginal previo

Menstruación

Intensa reacción inflamatoria

Estenosis de criptas cervicales

Sinequias del canal endocervical.

II. Errores de Recolección : Un factor muy significativo que causa más de el 60% de los resultados "Falsos Negativos", se debe a una mala técnica de toma de la muestra citológica. Es muy importante insistir en este aspecto porque puede ser corregido y eliminado, lo cual se traduce en una mayor sensibilidad del examen. Se menciona una lista de los posibles errores de recolección:

Hacer un tacto ginecológico antes de recolectar la muestra citológica

No tomar la muestra de la zona de transformación

No incluir material del canal endocervical

Efectuar un frotis muy escaso

Frotis muy grueso

Mala fijación: tardía o incompleta

III. Transferencia parcial al portaobjetos. Si no se toman las debidas precauciones es posible que las células neoplásicas queden en la espátula y no se transfieran al portaobjetos.

Las tres categorías de errores hasta ahora mencionados constituyen láminas sin células neoplásicas, aunque la mujer sea portadora de una Lesión de Alto Grado. Son por lo tanto "Verdaderos" Falsos Negativos, y seguirán siéndolos aunque se estudie y re-estudie la placa por el mejor experto del mundo.

IV. Errores del Laboratorio de Citología: Alrededor de un 30% de los Resultados Falsos Negativos se deben a errores cometidos en el laboratorio. Estas láminas contienen células neoplásicas, que pueden ser evidenciadas al revisar meticulosamente el extendido en una segunda oportunidad. Son por lo tanto "Falsos" Falsos Negativos. Estos pueden ser ocasionados por errores de tamizaje, o por errores de interpretación. Otro factor que puede interferir en el resultado de un examen es la confusión de muestras, por lo cual hay que tomar el máximo de precauciones a todo nivel para evitar esta contingencia.

Una primera condición para disminuir el número de exámenes falsos negativos es tomar las precauciones respectivas, conociendo todos y cada uno de los factores involucrados. En la realidad es imposible disminuir los resultados falsos negativos a CERO, y posiblemente no se los puede disminuir bajo 5% a pesar de todas las precauciones y controles de calidad que se implanten.

Respecto a los grandes errores de estrategia de los programas de detección hay que considerar en primer lugar que un programa de detección de cáncer de cuello uterino no consiste exclusivamente en hacer muchos exámenes de Papanicolaou.

Las variables estratégicas que hay que considerar son: 1) La cobertura, o sea el porcentaje de la población que puede ser incorporada al Programa de Detección Precoz, dado que para influir en las tasas de mortalidad, se debe extender al programa por sobre el 80% de la población a riesgo; 2) Disponer un registro de la población de mayor riesgo; 3) La frecuencia o intervalo entre los exámenes. Con fines de disminuir la mortalidad por cáncer de cuello uterino, es suficiente con efectuar un papanicolaou cada tres años, después de dos exámenes negativos; 4) La existencia de Recursos Humanos técnicamente capacitados, y de un adecuado Sistema de Control de Calidad de los Laboratorios de Citopatología; 5) El Seguimiento, Diagnóstico y Tratamiento de las Pacientes Detectadas; y 6) La Dirección Unitaria Regional y la Evaluación permanente de cada una de las etapas del Programa. Los países que no han conseguido un descenso significativo de las Tasas de Mortalidad por Cáncer de Cuello Uterino, a pesar de hacer una gran cantidad de citologías por muchos años, deben revisar su Estrategia, en busca de la deficiencia en uno o varios de estos factores que son decisivos para alcanzar el objetivo propuesto de Prevenir las muertes por un Cáncer controlable como lo es el Carcinoma de Cuello Uterino. En general, si los recursos son escasos, es preferible favorecer la cobertura de la población, a expensas de sacrificar un poco el intervalo entre los exámenes, preocuparse de difundir una buena técnica de toma de exámenes y disponer de un sistema de control de la calidad del trabajo realizado en el interior de los laboratorios de citología.

**Recomendaciones para la toma de exámenes citológicos de Papanicolau**

Recomendaciones generales: Recomiende a las pacientes no tener relaciones sexuales ni hacerse duchas vaginales ni colocarse óvulos vaginales en las 24 horas previas a la toma del Papanicolaou.

Tome todas las precauciones para identificar correctamente la o las láminas que va a obtener, evitando confusiones entre las pacientes. La mejor manera es utilizar portaobjetos esmerilados, y escribir las iniciales de la paciente con lápiz de grafito.

El examen citológico debe obtenerse antes de realizar el tacto vaginal.

Colocar el espéculo vaginal sin lubricante. Asegúrese de tener una buena iluminación. Identifique claramente el Cuello Uterino. Para no confundirse con pliegues vaginales hay que reconocer el orificio externo y la zona de transformación.

Si existe leucorrea purulenta, menstruación o metrorragia, no conviene tomar la muestra citológica.

Si existe una lesión clínicamente sospechosa de ser un carcinoma ulcerado o necrosado, debe tomarse mandatoriamente una biopsia, pues el examen citológico es poco sensible en esas condiciones.

Toda muestra citológica de cuello uterino debe incluir una toma del canal endocervical y otra de la unión escamo-columnar y de la zona de transformación. Existen cuellos en los que la unión escamo-columnar está lejos del orificio externo, sea hacia la porción vaginal o hacia el canal endocervical. Es importante visualizar los límites del ectropion y tomar la muestra de la unión escamo-columnar preferentemente.

**Procedimientos recomendados:**

La muestra endocervical se puede obtener con una pipeta de aspiración provista de una pera de goma con buena capacidad de succión. Si no se dispone la pipeta aspirativa se puede emplear un cepillito endocervical o Citobrush, el cual debe ser introducido suavemente en el canal endocervical, girarlo media vuelta y retirarlo sin provocar sangramiento. Existen algunas espátulas de madera u de plástico provistas de una prolongación en "forma de zapatilla de ballet" que permiten obtener excelentes muestras endocervicales. (espátula de Pinelli, de Aylesbury, etc.). Otro procedimiento, no tan bueno como los anteriores es usar una tórula de algodón hidrófobo. Su inconveniente es que atrapa muchas células endocervicales y luego no las transfiere con facilidad al portaobjetos.

Deposite el contenido endocervical en un porta objetos limpio e identificado con las iniciales de la paciente.

Obtenga la muestra de la zona de transformación del cuello, rotando la espátula en 360 grados con firmeza pero con suavidad en todo el contorno de la unión escamo-columnar. Es importante no erosionar el cuello. Extienda la muestra exocervical, junto con la endocervical tratando esparcir una capa homogénea y delgada. El exceso de mucus se retiene en la espátula y se elimina.

Fije de inmediato las láminas citológicas con laca fijadora nebulizada con un buen atomizador a 25 cm de distancia. Observe que el fijador llegue a todos los sectores de la lámina. Deje secar al aire antes de introducir en el sobre o de envolverla con el formulario de solicitud, para que no se pegue el papel. Una fijación inadecuada o tardía provoca alteraciones degenerativas y cambios de volumen en las células de un extendido, dificultando la correcta interpretación de los mismos. (Los núcleos se ven más grandes con poca nitidez, y las células se tornan eosinófilas). Un chorro de fijador no nebulizado desprende las células antes que se adhieran, y deja zonas vecinas sin fijar.

Este procedimiento que mezcla en un solo porta objetos la toma endocervical con la exocervical, ha demostrado tener una alta sensibilidad, y es más económica que enviar cada muestra por separado. (Se economiza un vidrio y se aprovecha mejor el tiempo siempre escaso de los citotecnólogos). En casos sospechosos, sin embargo, es preferible enviar por separado la muestra endocervical en un portaobjeto y la exocervical en otro. Este procedimiento de doble lámina ha demostrado tener mejor sensibilidad que la muestra única.

El Dr. George Wied ha preconizado la llamada "triple toma", que consiste en sectorizar el portaobjetos en tres areas, en las que se extienden por separado y sin mezclar los contenidos provenientes de 1) fondo de saco vaginal; 2) canal endocervical; y 3) exocervix. La ventaja teórica es que se podría anticipar con mayor seguridad el origen de la eventual neoplasia, sea esta escamosa, endocervical o endometrial. La desventaja de este sistema reside en la escasa cantidad de células que se colocan en cada uno de los sectores, lo que da origen a mayor cantidad de falsos negativos que la toma única combinada

Formulario de solicitud de examen citológico de Papanicolaou.

Los antecedentes que deben ser incluidos en la orden de solicitud de examen son: Nombre completo, edad, fecha de nacimiento, cédula de identidad, número de la historia clínica, fecha de la última menstruación, uso de anticonceptivos, administración de hormonas esteroidales, aspecto clínico del cuello uterino, antecedentes de biopsias o papanicolaou previos, tratamientos efectuados en el cérvix y su fecha, y fecha de la toma del examen actual. Todos estos antecedentes tienen importancia en el momento de identificar a la paciente con el fin de revisar sus antecedentes citológicos en los registros del laboratorio

de citología. Igualmente son importantes al evaluar las características de un extendido citológico, y son indispensables para calcular tasas estandarizadas de prevalencia e incidencia de las diferentes lesiones intraepiteliales e invasoras del cuello uterino. No se debería aceptar un examen citológico que no trajera todos los antecedentes solicitados en el formulario.

**Significado de los exámenes**

Al informar un papanicolaou se toma en consideración la cantidad de células, la presencia de componentes de la zona de transformación y endocervical y la calidad de la fijación. En relación con estos parámetros, el examen puede ser catalogado como "satisfactorio", "escaso", o "inadecuado". Las muestras inadecuadas para estudio deben repetirse de inmediato, porque es lo mismo que si no se hubieran realizado. Las muestras escasas o las que no contienen células endocervicales o células metaplásicas, son exámenes incompletos que podrían no ser representativos de la patología del cérvix, porque está demostrado que las neoplasias intraepiteliales del cuello uterino, se originan en la zona de transformación, y esa es la zona crítica que debe ser incluída en un Pap test. De acuerdo al criterio del clínico estas muestras incompletas deberían repetirse pronto o antes de un año.

Es necesario tener presente que en el proceso de Detectar Precoz y Oportunamente un Cáncer de Cuello Uterino, participan numerosas personas, en una verdadera "cadena" de responsabilidades compartidas. Existe una serie de pasos intermedios entre el acto de tomar un examen y el acto de diagnosticar la lámina. Igualmente hay que recordar que esta cadena se puede cortar en cualquiera de sus eslabones y a raíz de ello todo el esfuerzo desplegado se pierde y la paciente no obtiene el bien esperado por ella. La única alternativa para disminuir los resultados falsos negativos es que cada uno de los participantes en esta cadena que implica el proceso de toma y estudio de los pap test, tenga conciencia de la importancia de su trabajo, y lo haga bien.

Mirado con la perspectiva del tiempo el método preconizado por el Dr. Papanicolaou ha sido una de las mayores contribuciones que ha hecho la Patología a la humanidad en los últimos 50 años. Se inició con él el concepto de oncología preventiva que ha cambiado completamente el enfoque de la medicina frente al cáncer, pues el diagnóstico precoz ha resultado ser la más eficiente herramienta para combatir esta enfermedad.

# Recuerdo del Dr. Jorge Riesco Salvo

Dr. Harold Michelsen D.

La Dirección del Hospital Clínico me ha pedido que escriba algo sobre mi amigo Jorge Riesco Salvo, que murió el 20 de diciembre mientras atendía pacientes en el consultorio externo. Para tratar de no omitir nada importante le he pedido ayuda a Luis Costamaillere Arteaga, otro médico de la sección de Endocrinología ya jubilado y juntos hemos recordado nuestras experiencias al lado de Jorge, tratando de resumir lo que él fue para nosotros, para el Hospital y para la Facultad de Medicina.

Conocí a Jorge en 1963 cuando tuve mi primer contacto con la clínica al ingresar como alumno de Semiología a la cátedra del profesor José Manuel Balmaceda, en la cual Jorge era uno de los monitores más jóvenes. Hasta hoy no he olvidado el ambiente grato que allí existía, la amistad entre los docentes y la dedicación de ese grupo con nosotros los alumnos. Años después, Jorge se integró a la sección de Endocrinología de la cátedra de Medicina del profesor Ramón Valdivieso, y allí volvimos a encontrarnos cuando hice mi beca de Medicina. En esa época, Jorge se dedicaba a la atención y a la investigación: trabajaba en el laboratorio desarrollando los primeros radioinmunoanálisis de hormonas de crecimiento, sin abandonar por cierto sus labores docentes. Finalmente pude ingresar como médico a endocrinología en 1972 y desde entonces siempre nos mantuvimos en contacto.

Hombre de carácter firme y exigente, con un exagerado sentido de la responsabilidad, era a veces criticado por quienes lo conocían en forma superficial. Todo esto cambiaba radicalmente frente a sus amigos, y allí aparecía su notable sentido del humor, la risa fácil, la crítica constructiva y el consejo oportuno. También uno empezaba a darse cuenta que, si bien amaba a la medicina, esta no era su única pasión: también estaba la música, la historia, la política y, por sobre todo, la relación estrecha con su esposa, sus hijos y su extensa familia. Ellos recuerdan especialmente los periodos de vacaciones en su casa del sur, donde disfrutaba de otra de sus aficiones, la jardinería, y se reunía con ellos para conversar, reír y gozar las cosas simples de la vida.

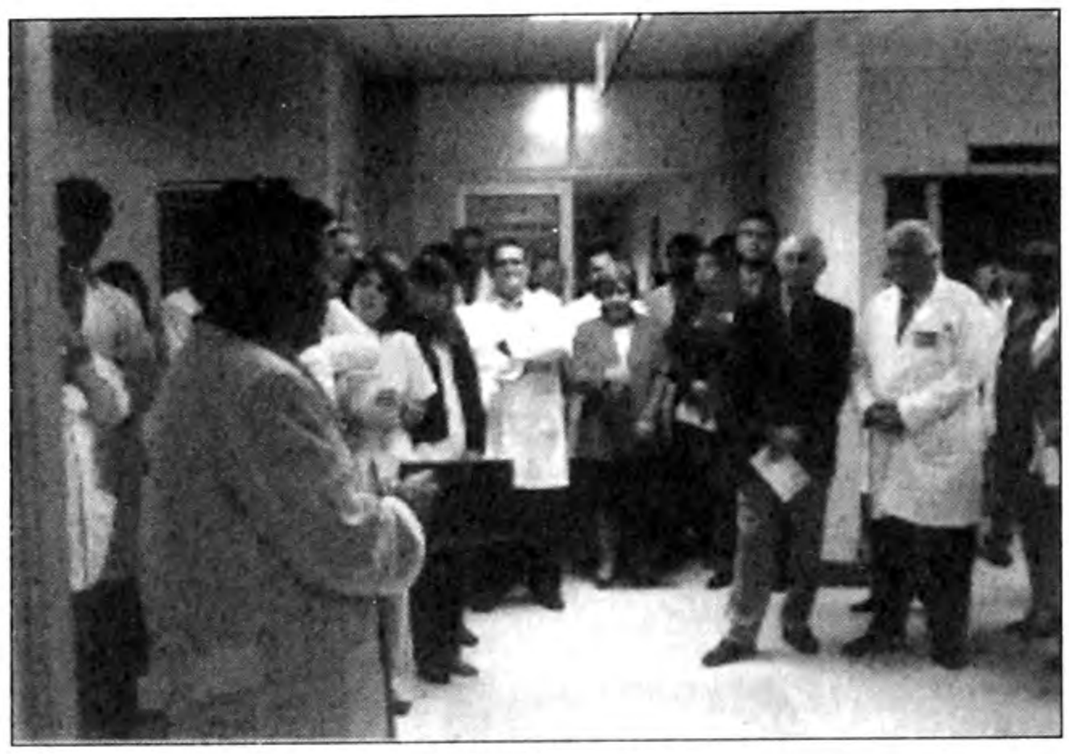
Ahora, recordando a este hombre tan especial que me honró con su amistad y conversando con los pacientes que atendió en sus últimos días, creo entender mejor por qué se decidió a morir como lo hizo, atendiendo enfermos: Es que para él esta era su responsabilidad, y debía seguir trabajando hasta el último momento para poder cumplirla.

Si pudiera, en este momento, despedirme de Jorge, le diría que cumplió su tarea de hombre y de médico más allá de lo que era posible, y que fue, para muchos de nosotros, un ejemplo inolvidable.

# Distinción

Un hecho que congratula a nuestro Hospital Clínico y especialmente al Departamento de Obstetricia y Ginecología es la distinción recibida por la Dra. María Eliana Valenzuela Guzmán, quien se desempeña en el Centro de Medicina Reproductiva y Desarrollo Integral del Adolescente, CEMERA.

La facultativa fue nombrada Maestra Latinoamericana de la Ginecología Pediátrica y del Adolescente por la Asociación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología Infantil y de la Adolescencia durante el último congreso de la especialidad.



## Hernias

Después de más de cinco años de trayectoria y especialización en el tema, fue inaugurada el viernes 11 de mayo la Unidad de Hernias Abdominales del Hospital Clínico, con la presencia del Prorrector de la Universidad de Chile, Prof. Dr. Luis Bahamonde y las principales autoridades del Centro Asistencial, académicos y ejecutivos de algunos laboratorios.

Dirigido por el Prof. Dr. Ronald de la Cuadra, dicho Centro se distingue por la excelencia médica, un estricto protocolo de estudio, técnicas quirúrgicas y anestésicas perfectamente estandarizadas con apoyo radiológico diagnóstico y de evaluación en grandes defectos de la pared abdominal. A ello se suma el seguimiento en el largo plazo de cada caso, con evaluación periódica de la terapia entregada.

## Publicaciones

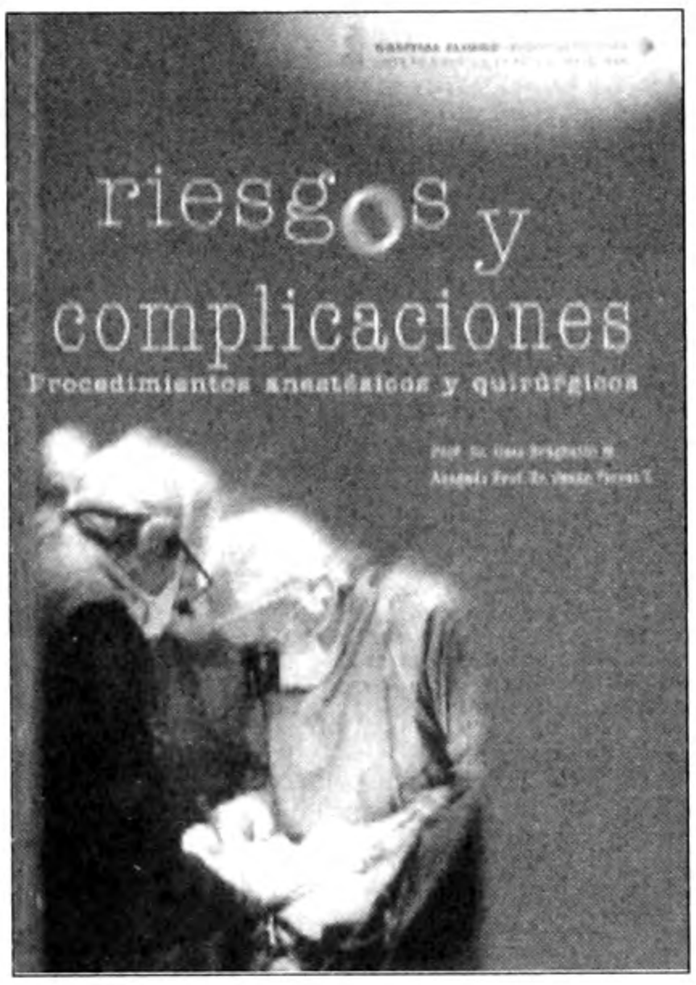
"Nacer en el siglo XXI, de vuelta a lo humano", se titula el libro editado por especialistas del Hospital Clínico y la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, en conjunto con el Ministerio de Salud y el respaldo de Laboratorio Chile. Los interesados pueden acceder a sus contenidos en el sitio web www.labchile.com (sección médicos).

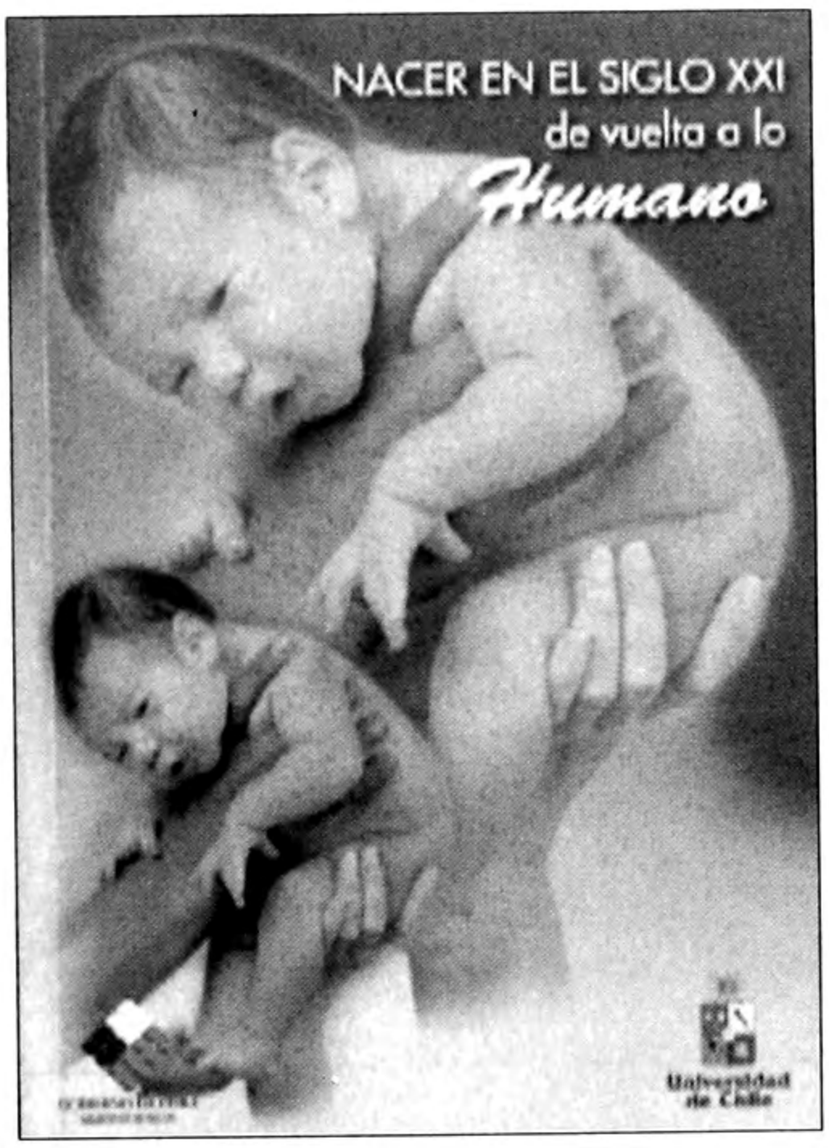
Otro lanzamiento que despertó gran interés fue el del Manual "Riesgos y complicaciones, Procedimientos anestésicos y quirúrgicos", de los autores Prof. Dr. Italo Braghetto M., y el Abogado Prof. Jesús Vicent V.

Tal ha sido la demanda por este texto que tanto medios de comunicación como librerías nacionales han solicitado comercializarlo.

Acaba de ser publicada también la segunda edición del libro "Ver lo que no queremos ver: El Cáncer en Chile y en el mundo", de los autores Dr. Miguel Fodor B., Jefe de la Sección de Oncología del Departamento de Medicina del Hospital Clínico Uni-

versidad de Chile y la Dra. Claudia Gamargo G., especialista del mismo Centro Asistencial. El texto se encuentra disponible en las principales librerías de Santiago.



# Responsabilidad de autoría

Cada co-autor debe firmar esta declaración, que se exigirá junto con el manuscrito y la "Guía de Exigencias para los manuscritos". Si es insuficiente el espacio para las firmas de todos los co-autores, puede usarse fotocopias de esta página.

**Título del manuscrito:**

**Declaración:** Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, por lo cual estoy en condiciones de hacerme públicamente responsable de él y acepto que mi nombre figure en la lista de autores. He revisado su versión final y apruebo su publicación en la Revista del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Como co-autor certifico que es un manuscrito inédito y que no será sometido a publicación en otra revista, nacional o extranjera, en texto idéntico, parcial o modificado, sin haber obtenido previamente una autorización expresa del Editor de esta revista.

Nombre y firma de los co-autores

Fecha de firma

# Guía de exigencias para los manuscritos

(EXTRACTADAS DE LAS "INSTRUCCIONES A LOS AUTORES")

Debe ser revisada por el autor responsable, marcando su aprobación en cada casillero que corresponda. Los co-autores deben identificarse y firmar la página de responsabilidad de autoría. Ambos documentos deben ser entregados junto con el manuscrito

☐ 1. Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de esta Revista.

☐ 2. El texto está escrito a doble espacio, en hojas tamaño carta.

☐ 3. Respeta el límite máximo de longitud permitido por esta Revista: 10 páginas, para los "Trabajos de investigación", las "Experiencias clínicas" y los artículos de "Salud Pública"; 6 páginas para los "Casos Clínicos" y 12 páginas para los "Artículos de Revisión".

☐ 4. Incluye un resumen de hasta 200 palabras, en castellano y traducido al inglés.

☐ 5. Las citas bibliográficas se limitan a un máximo de 40 y se presentan con el formato internacional exigido por la Revista.

☐ 6. Incluye como citas bibliográficas sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Los resúmenes de trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas pueden incluirse como citas bibliográficas únicamente cuando están publicados en revistas de circulación amplia.

☐ 7. Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en "Material y Métodos" se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas internacionalmente. Para los estudios en humanos, se debe identificar a la institución o el comité de ética que aprobó su protocolo.

☐ 8. El manuscrito fue organizado de acuerdo a las "Instrucciones a los autores", publicadas en la revista y se entrega 3 copias de todo el material, incluso de las fotografías.

☐ 9. Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.

☐ 10. Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se proporciona autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.

☐ 11. Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas.

☐ 12. Se indican números telefónicos, de fax y correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

Nombre y firma del autor que mantendrá contacto con la Revista: _____

_____

Teléfonos: _____ Fax: _____

E-mail: _____

Los trabajos enviados a la revista deberán ajustarse a las siguientes instrucciones preparadas considerando el estilo y la naturaleza de la revista y los "Requisitos Uniformes para Los Manuscritos Sometidos a las Revistas Biomédicas", establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors (Annals Internal Medicine 1997;126: 36-47):

1. El trabajo debe ser escrito a doble espacio, en hojas tamaño carta (21, 5 x 27, 5), dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Se adjuntará una copia para PC, en diskette de 3, 5", de preferencia en Word.

Se aconseja que los "Trabajos de Investigación" y "Experiencias clínicas" no sobrepasen 10 páginas de texto. Los "Artículos de revisión" pueden extenderse hasta 12 páginas. Los "Casos clínicos" no deben exceder 8 páginas, con más de 2 tablas y Figuras y hasta 20 referencias. Las "Cartas al Editor" no deben exceder las 3 páginas, incluyendo hasta 6 referencias y 1 tabla o figura.

Debe entregarse dos ejemplares idénticos de todo el texto, con sus referencias, tablas y figuras. Las figuras que muestren imágenes (radiografías, histología, etc.) deben entregarse en copias fotográficas, no como fotocopias, ó versiones digitales de los mismos a tamaño y al menos 150 dpi.

2. Los "Trabajos de investigación" y las "Experiencias clínicas" deben dividirse en secciones tituladas "Introducción", "Material y Método", "Resultados" y "Discusión". Otros tipos de artículos, tales como los "Casos clínicos" y "Artículos de revisión", pueden acomodarse mejor a otros formatos que sean aprobados por los Editores.

**3. El ordenamiento de cada trabajo será el siguiente:**

**3.1 Página del título**

La primera página del manuscrito debe contener: 1) El título del trabajo, que debe ser conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación; 2) El o los autores, identificándolos con su nombre de pila, apellido paterno e inicial del materno. Se recomienda a los autores escribir su nombre con un formato constante, en todas las publicaciones en revistas incluidas en el INDEX MEDICUS y otros índices internacionales; 3) Nombre de la o las secciones, Departamentos, Servicios e Instituciones a las que debe darse crédito por la ejecución del trabajo; 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o solicitarle separatas. Puede incluir número de fax y correo electrónico; 5) Fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (grants), equipos, drogas, o todos ellos. Señale con números "superíndices" a los autores que no sean médicos y, al pie de la página, identifique su título profesional o su calidad de alumno de una determinada carrera profesional.

Cada una de las secciones siguientes (3.2 a 3.8) debe iniciarse en nuevas páginas:

**3.2 Resumen**

La segunda página debe contener un resumen, de no más de 200 palabras, que describa los propósitos del estudio o investigación, el material y métodos empleados, los resultados principales y las conclusiones más importantes. Se recomienda utilizar el modelo de resumen "estructurado". No emplee abreviaturas no estandarizadas. No use expresiones vagas como "se presentan los resultados obtenidos y se comenta su significado".

Los autores deben proporcionar su propia traducción del resumen al Inglés, con la respectiva traducción del título de trabajo. Los editores podrán modificar la redacción del resumen entregado por los autores si estiman que ello beneficiará su difusión Internacional. Los autores pueden proponer 3 a 10 "palabras clave", que deben ser elegidas en la lista del Index Medicus (Medical Subjects Headings).

### 3.3 Introducción

Resuma la racionalidad del estudio y exprese claramente su propósito. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió analizar. No revise extensamente el tema y cite sólo las referencias bibliográficas que sean estrictamente atingente a su propio estudio.

### 3.4 Material y Método (o "Pacientes y Método")

Describa la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, Instrumentos o aparatos y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados. Si empleó métodos bien establecidos y de uso frecuente (incluso métodos estadísticos), limítese a nombrarlos y cite las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados pero no son bien conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción. Si los métodos son nuevos o aplicó modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

Cuando se efectuaron experimentos en seres humanos, explicite si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (1975) y si fueron revisados y aprobados por un comité ad hoc de la institución en que se efectuó el estudio.

Identifique los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, pero no use sus iniciales, ni los números de fichas clínicas.

Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.

### 3.5 Resultados

Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica y concordante. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras referidas en el texto.

En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir todos los datos que se presentan en las tablas o Figuras. No mezcle la presentación de los resultados con su discusión, la cual debe incluirse en la sección:

### 3.6 Discusión

Se trata de una discusión de los resultados obtenidos en este trabajo y no de una revisión del tema en general. Discuta únicamente los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que Ud. propone a partir de ellos. No repita detalladamente datos que aparecen en "Resultados". Haga explícitas las concordancias o discordancias de sus hallazgos y sus limitaciones, relacionándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las citas bibliográficas respectivas. Conecte sus conclusiones con los propósitos del estudio que destacó en la "Introducción". Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

### 3.7 Referencias

Limite las referencias (citas bibliográficas) a 40. Prefiera las que correspondan a los trabajos originales en revistas incluidas en el Index Medicus. Numere las referencias en el orden en que se la menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (entre paréntesis) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o leyendas de las figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que citen dichas tablas o figuras en el texto.

Los resúmenes de presentaciones o Congresos deben ser citados como referencias sólo cuando fueron publicados en revistas de circulación común. Si se publicaron en "Libros de Resúmenes", pueden citarse en el texto (entre paréntesis) al final del párrafo pertinente. Se puede incluir como referencia trabajos que están aceptados por una revista pero aún en trámite de publicación. En este caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista la expresión "(en prensa)". Los trabajos enviados a publicación pero todavía no aceptados oficialmente, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como "observaciones no publicadas" o "sometidas a publicación", pero no deben alistarse entre las referencias.

Al alistar las referencias, su orden debe ser el siguiente:

**a) Artículos en revistas**

Apellido e Inicial del nombre de cada autor, en mayúsculas. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue "et al". Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Sigue el título completo del artículo, en su idioma original. Luego, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el Index Medicus y el año de la publicación; Volumen de la revista: página inicial y final del artículo. Ejemplo: 16. GONZÁLEZ A, NICOVANI S, MASSARDO L, AGUIRRE V, CERVILLA V, LANCHBURY JS, et al. Influence of the HLA-DR beta shared epitope on susceptibility to and clinical expression of rheumatoid arthritis in chilean patients. Ann Rheum Dis 1997; 56: 191-193.

**b) Capítulos en Libros.**

Ejemplo: 18. CROXATTO H. Prostaglandinas: Funciones endocrinas del riñón. En: Pumarino H, ed. Endocrinología y Metabolismo. Santiago: Editorial Andrés Bello, 1984; 823 - 840.

Para otros tipos de publicaciones, aténgase a los ejemplos dados en el Annals of Internal Medicine 1997; 126: 36-47.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

**3.8 Agradecimientos**

Exprese su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrán atribuir un apoyo a los resultados del trabajo y sus conclusiones.

**3.9 Tablas**

Presente cada tabla en hojas aparte, separando sus líneas con doble espacio. Numere las tablas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido (Título de la tabla). Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales. Las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no estándar. Cite cada tabla en su orden consecutivo de mención en el texto del trabajo.

**3.10 Figuras**

Denomine Figura a cualquier ilustración que no sea tabla (Ejs: Gráficos, Radiografías, Electrocardiogramas, Ecografías, etc). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional, o empleando un programa computacional adecuado. Envíe los archivos digitales o copias fotográficas de cada figura, en blanco y negro, tamaño 9 x 12 cm. Las letras, números, flechas o símbolos deben verse claros y nítidos en la fotografía y deben tener un tamaño suficiente como para seguir siendo legibles cuando la Figura se reduzca de tamaño en la publicación. Sus títulos y leyendas no deben aparecer en la fotografía sino que se incluirán en hoja aparte, para ser compuestos por la imprenta.

En el respaldo de cada fotografía debe anotarse, con lápiz de carbón o en una etiqueta pegada, el número de la figura, el nombre del autor principal, y una flecha indicando su orientación espacial. Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas, deben tener tamaño y contraste suficiente para distinguirse de su entorno. Cite cada figura en el texto, en orden consecutivo. Si una figura reproduce material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo. Envíe las figuras protegidas en un sobre grueso de tamaño apropiado.

Las fotografías de pacientes deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato.

3.11. Leyendas para las Figuras

Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada. Identifique y explique todo símbolo, flecha número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicite la ampliación y los métodos de tinción empleados.

**3.12 Unidades de medida**

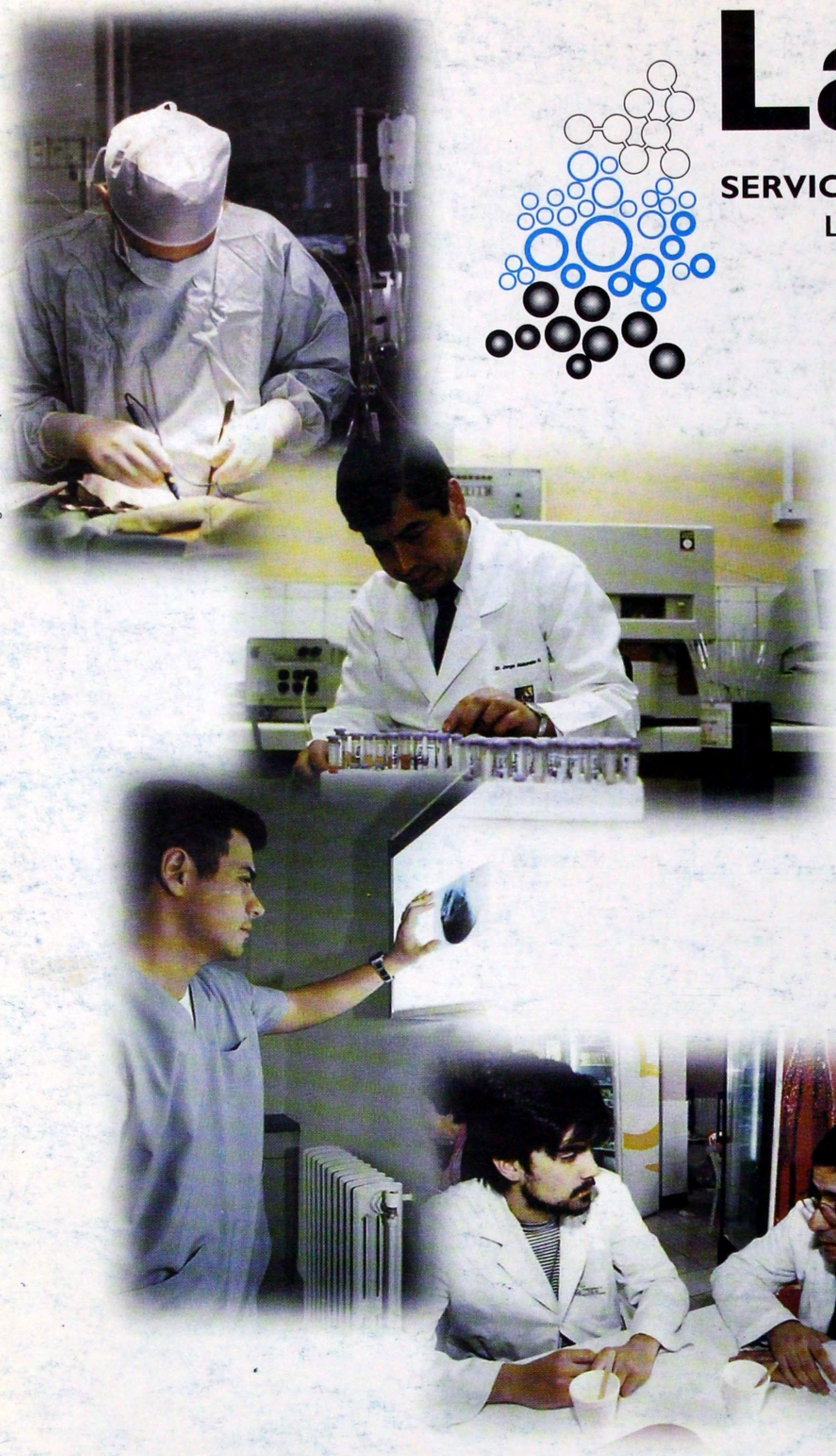
Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las abreviaturas o símbolos que se emplean con mayor frecuencia, aparecen listadas periódicamente en la Revista.

**4. Separatas**

Deben ser solicitadas por escrito a la revista, después de recibir la comunicación oficial de aceptación del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor.

5. Guía de Exigencias para los Manuscritos y Declaración de Responsabilidad de Autoría

Ambos documentos deben ser entregados junto con el manuscrito, cualquiera sea su naturaleza: trabajo de investigación, experiencia clínica, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados y la identificación y firmas del autor principal y todos los coautores. En la Revista se publican facsímiles para este propósito, pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, con cambios sustantivos, los Editores podrán requerir que se renueve la Declaración de Responsabilidad de Autoría.



Fotografías del Hospital Clínico de la Universidad de Chile

# Lavinur M.R.

## SERVICIO EXCLUSIVO A HOSPITALES

La experiencia de 40 años

- Procesos de lavado y esterilización de ropa quirúrgica y clínica.
- Innovación de procesos en manejo de ropa clínica.
- Control de inventarios exclusivo por cliente.
- Estándares norteamericanos de durabilidad de las prendas.
- Alta seguridad sanitaria.
- Los mejores tiempos de entrega del mercado.
- Recursos humanos altamente especializados.
- Estándares ISO 9001 y 9002.

**Lavandería Industrial Uriarte Limitada es una empresa que brinda servicios integrales para clínicas y hospitales. Inició sus actividades en el rubro enfocando sus esfuerzos a los procesos de lavado y esterilización de ropa hospitalaria y clínica, hoy LAVINUR ha expandido su área de acción convirtiéndose en una empresa «para la salud» introduciendo en su accionar otros productos y servicios, y contando con la representación y distribución para Chile de Standard Textile, empresa norteamericana líder en el mundo y de reconocido prestigio con su sistema de Pre-Pack.**

Salvador Gutiérrez 4858 - Fonos: (562) 773 6685 - 773 1647 - Fax: (562) 773 1292
Quinta Normal - Santiago - Chile / E-mail: lavinur@entelchile.net