

ISSN 0326-7474



EXPERIENCIA MEDICA

Vol. VII - Nro. 2
Abril - Junio de 1989

Revista del Hospital Privado
Centro Médico de Córdoba S.A.

Naciones Unidas 346
Barrio Parque Vélez Sársfield
5016 Córdoba
Tel. 28061/69

Registro Nacional de la
Propiedad Intelectual
Nro. 12981

Se autoriza la reproducción,
total o parcial, citando
la fuente

Editor Responsable:
Daniel Alberto Allende

Comité Editorial:
Pedro Barríos
Adolfo Fernández Vocos
Jacobo Morozovsky
Eduardo Noguera
Juan Pablo Palazzo



SUMARIO

Reglamento de Publicaciones. 2

TRABAJOS ORIGINALES ORIGINAL PAPERS

- * Diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis Carinii* en inmunosuprimidos. 3
Diagnosis of *Pneumocystis Carinii* pneumonia in immunosuppressed patients
(Palabras claves: Neumonía, *Pneumocystis Carinii*, inmunosuprimidos).
(Key words: Neumonía, *Pneumocystis Carinii*, immunosuppressed patients).

- * Síndrome de Potter 10
Potter's Syndrome
(Palabras claves: Potter, Síndrome, agenesia renal)
(Key words: Potter, syndrome, renal agenesia)

- * Cirugía de emergencia en el cáncer oclusivo de colon 14
Emergency surgery in obstructive colonic cancer
(Palabras claves: Cirugía, colon, cáncer, obstrucción)
(Key words: Surgery, colon, cancer, obstruction)

- * Carcinoma de tiroides. Experiencia en 20 años 18
Thyroid carcinoma. Twenty year experience
(Palabras claves: Tiroides, carcinoma, patología)
(Key words: Thyroid, carcinoma, pathology)

- * Cáncer gástrico 23
Gastric cancer
(Palabras claves: estómago, cáncer)
(Key words: stomach, cancer)

- * REVISION: Lípidos y aterosclerosis: ¿Causa o efecto? 26
REVIEW: Lipids and atherosclerosis: cause and effect?
(Palabras claves: lípidos, aterosclerosis)
(Key words: lipids, atherosclerosis)

Esta revista esta indizada en el Index Médico Latinoamericano.

Trabajos Originales

Diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis Carinii* en inmunosuprimidos.

AUTORES:

* María Elisa URIBE ECHEVERRIA

** Inés STRELZIK

* Ana María LOPEZ

* Servicio de Neumonología del Hospital Privado de Córdoba

** Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Privado de Córdoba

RESUMEN

Se presentan cuatro pacientes inmunosuprimidos por distintas causas que padecieron neumonía por *Pneumocystis Carinii*. Tres de ellos fueron tratados con recuperación.

Se hacen consideraciones microbiológicas, clínicas, diagnósticas y de tratamiento. Se pone énfasis en la sospecha como causa etiológica de neumonía difusa bilateral, en la utilidad del lavado broncoalveolar como método de diagnóstico y en el empleo de la Sulfametoxazol-Trimetoprina para el tratamiento.

La NEUMONIA por PNEUMOCYSTIS CARINII (P.c.) ha ido cobrando paulativo interés desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico. La presentación de la misma en pacientes inmunocomprometidos, constituye una situación crítica para su supervivencia; es en el Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (S.I.D.A.) donde esta infección es más frecuente y riesgosa.

Se comunica aquí la experiencia de cuatro casos de neumopatía por P.c. cuyo diagnóstico se realizó entre los meses de enero y mayo de 1987.

RESUMENES DE CASOS:

Caso Nro. 1: Mujer. 51 años de edad.

Paciente sometida 15 meses antes a trans-

plante de riñón cadavérico (T.R.C.), por insuficiencia renal crónica terminal, de etiología no conocida.

Desde entonces tuvo tratamiento inmunosupresor con 20 mg de metilprednisolona y 75 mg de azatioprina diarios.

Ingresó al hospital con diagnóstico de Rechazo Agudo (establecido por biopsia renal) y un cuadro clínico que consistía en disnea, tos seca, eritrodermia facial y conjuntivitis purulenta. Recibió Penicilina G-Na⁺ 2.000.000 U. cada 6 horas EV y 2 pulsos de 2 gr de metilprednisolona EV. En las 48 horas siguientes se constató hipokalemia severa (1,10 meq/l) con acidosis metabólica e hipoxemia de 52 mmHg (PaO₂) con fracción inspirada (FiO₂) de 0,21. La radiografía de tórax mostraba infiltrados alveolares bilaterales con broncograma aéreo. Clínicamente tenía 39°C, taquipnea, signos de fatiga muscular respiratoria, y depresión de la conciencia. Por todo esto se decidió iniciar asistencia respiratoria mecánica (A.R.M.). Se realizaron hemocultivos, urocultivo lavado bronquial (con punta de catéter ocluido) y lavado broncoalveolar (L.B.A.). Tres hemocultivos de-

* Servicio de Neumonología del Hospital Privado de Córdoba

** Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Privado de Córdoba

sarrollaron *Klebsiella pneumoniae* y el lavado bronquial *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus Mirabilis*. Se inició tratamiento con cefotaxima y Amikacina.

Al noveno día de A.R.M. fue extubada considerando la mejoría clínica, radiológica y de laboratorio.

A pesar de su evolución favorable llamaba la atención que persistieran tenues infiltrados en la radiografía de tórax y tos escasamente productiva.

Por tal motivo fue revisado el resultado del L.B.A. con técnica de Metenamina-Plata y se encontraron trofozoitos de *pneumocystis carinii*. Se comenzó tratamiento con sulfametoxazoltrimetoprim (SMZ-TM) a 20 mg/kg/día de T.M. vía oral.

Al tercer día de tratamiento hubo mejoría clínica y luego progresiva resolución radiológica.

Caso Nro. 2: Varón de 12 años.

Paciente con diagnóstico de leucemia linfática aguda (L.L.A.), hecho 2 años antes.

Ingresó al hospital 15 días después de realizar quimioterapia con las siguientes drogas: Daunomicina, Vincristina y L-Asparaginasa endovenosos; Methotrexate y Dexametasona intratecales y 40 mg diarios de prednisona oral.

En el momento de la consulta presentaba fiebre (38°C), taquicardia, taquipnea e hipotensión arterial. El laboratorio mostró:

PaO₂: 53 mmHg con FiO₂/0,21; leucocitos 18.000 glóbulos blancos, con 68o/o de neutrófilos y 32o/o linfocitos.

La L.L.A. estaba en fase de remisión.

En la radiografía de tórax se observaba cardiomegalia, signos de hipertensión venocapilar e infiltrados acinares perihiliares bilaterales; por lo que se sospechó cardiopatía secundaria a Daunomicina.

Se hicieron hemo y urocultivos y se inició tratamiento empírico con Mezlocina, Amikacina y Vancomicina, y SMZ-TM (a dosis inferiores a 10 mg/kg/día de T.M.) vía oral. Dos hemocultivos desarrollaron *Estafilococos dorados*.

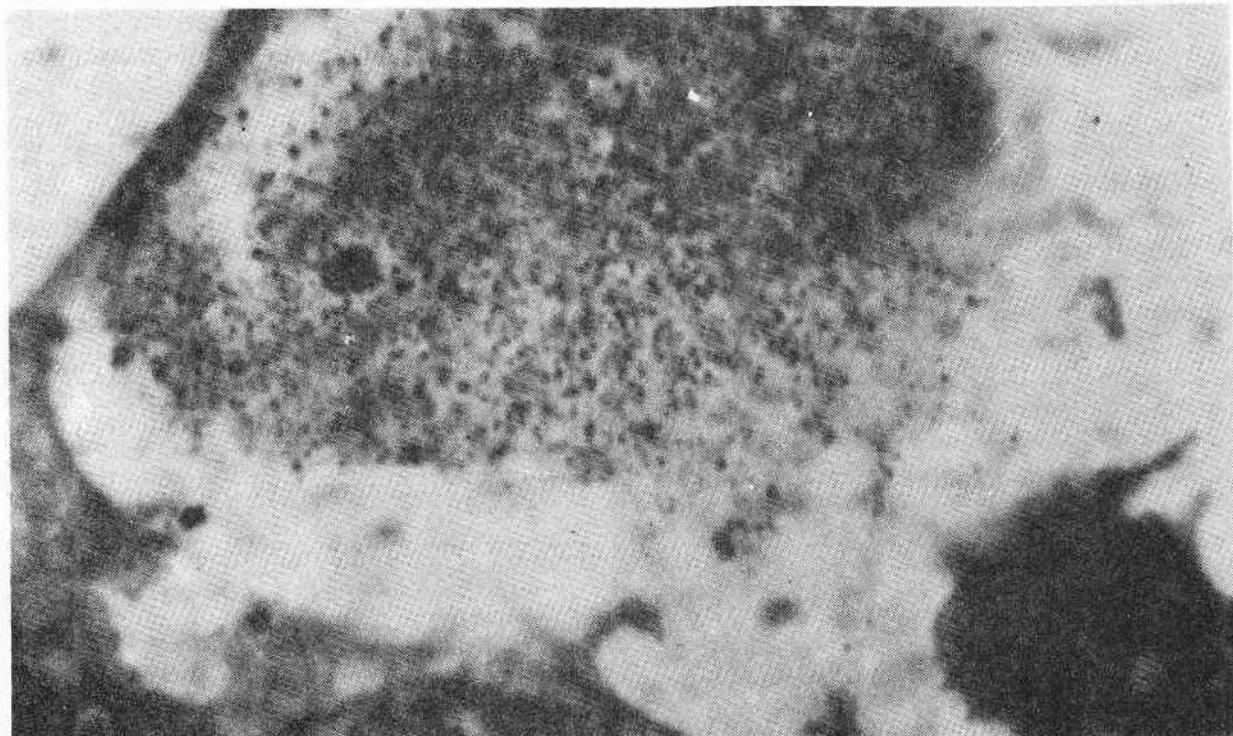
Luego de 10 días de evolución con fiebre hasta 39°C apareció tos con expectoración purulenta. La radiografía de tórax mostraba persistencia de los infiltrados iniciales y aparición de derrame pleural unilateral. El examen del líquido obtenido por punción fue compatible con un exudado (1.100 células y 98o/o de neutrófilos).

A los 25 días del comienzo de este cuadro, se decide realizar biopsia de pulmón con cielo abierto. (Figura 1)

El examen anatomopatológico (con técnica de Metenamina-Plata) puso en evidencia trofozoitos y quistes de *P. Carinii*.

A partir de ese momento se ajustó la dosis

FIGURA Nro. 1: Biopsia pulmón (cielo abierto) (Caso Nro. 2). Se observa en el exudado intraalveolar, quistes de *P.c.* teñidos con Metenamina-Plata.



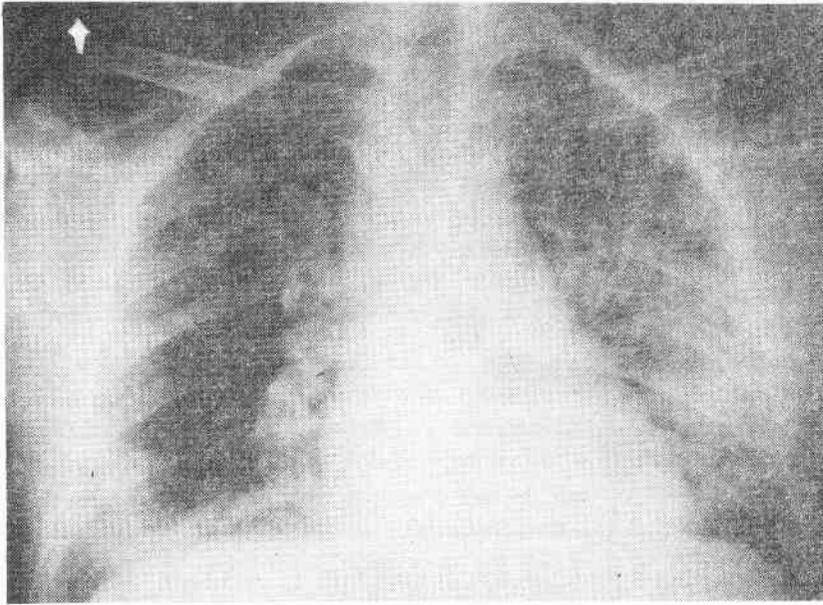


FIGURA Nro. 2:
Rx de tórax inicial
(Caso Nro. 3).
Infiltrados alveolo-intersticiales
bilaterales.

de SMZ-TM a 20 mg/kg/día de T.M., vía oral.

Al quinto día fue evidente su mejoría clínica y luego radiológica. Completó tratamiento el SMZ-TM con igual dosis por 15 días.

Caso Nro. 3: Varón de 27 años, con diagnóstico, seis meses antes, de Enfermedad de Hodgkin a celularidad mixta, estadio III B.

A su ingreso en el hospital, presentaba tos seca, disnea grado III, fiebre de 38°C y lesiones compatibles con candidiasis oral, todo esto de 3 días de evolución. Había recibido tratamiento quimioterápico 10 antes, con Vincristina, Adriblastina, Etopósido y Prednisona; quedando con dosis diaria de 20 mg de esta última.

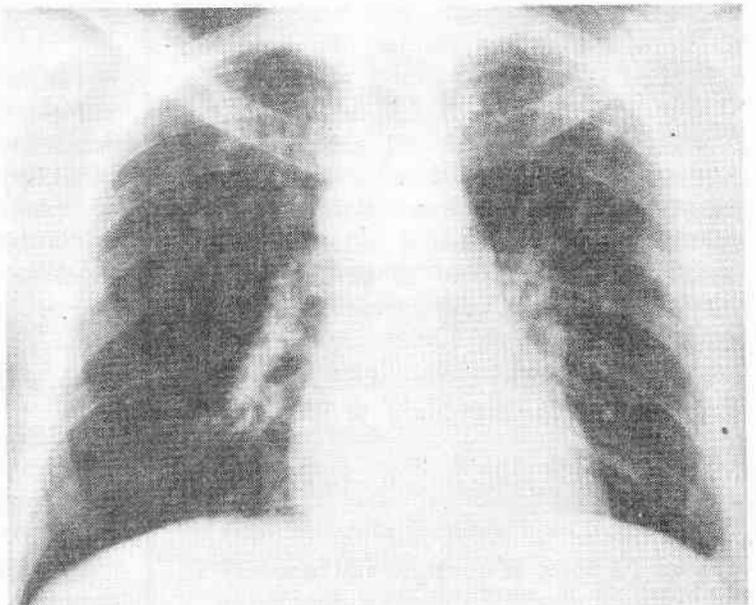
La radiografía inicial (Figura 2) mostró infiltrados alveolo-intersticiales bilaterales con mediastino normal, recuento de glóbulos blancos de 6.650 leucocitos con predominio de neutrófilos y PaO₂ de 67 mmHg con FiO₂ 0,21.

Se realizaron hemo y urocultivos, lavado bronquial con catéter ocluido y L.B.A. e inició tratamiento con Amikacina y Mezlocilina EV.

En las siguientes 48 horas hubo progresivo deterioro clínico y radiológico y se acentuó la hipoxemia (PaO₂ 42 mmHg con FiO₂ de 0,21).

Por sospecha clínica de neumonitis por P.c. se administró SMZ-TM a dosis de 20 mg/kg/día de T.M. vía oral. El análisis cito-

FIGURA Nro. 3:
Rx de tórax luego de 7 días de tratamiento (Caso Nro. 3).
Infiltrados en resolución.



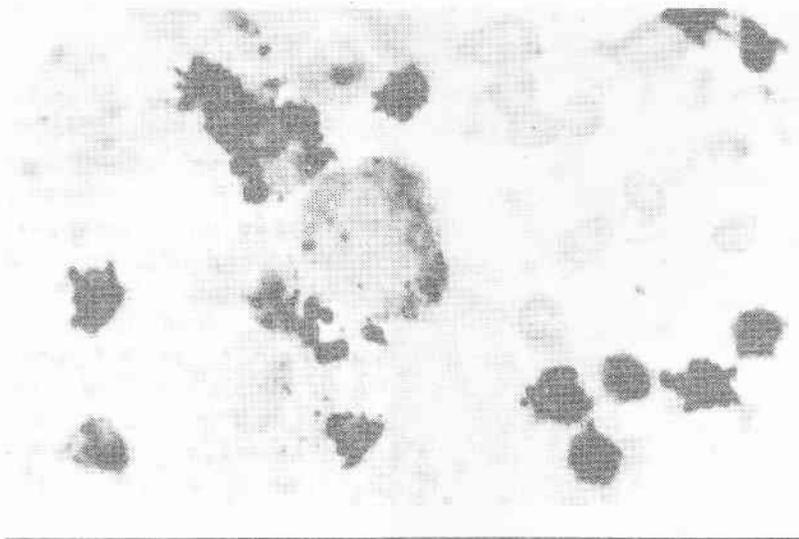


FIGURA Nro. 4:
Lavado broncoalveolar
(Caso Nro. 3)
Se observan quistes de P.c.
teñidos con Methenamina- Plata.

lógico del L.B.A. con técnica de Metenamina-Plata, confirmó el diagnóstico clínico, por el hallazgo de trofozoitos de P.c. (Figura 4)

El resto de los estudios bacteriológicos fueron negativos.

A los tres días de iniciado el tratamiento disminuyó la fiebre, mejoró el trabajo respiratorio y el intercambio de gases.

En el séptimo día la PaO₂ fue de 75 mmHg con FiO₂ 0,21. Desapareció la tos y la fiebre; y disminuyeron los infiltrados en la Rx de tórax (Figura 3).

Cumplió 15 días de tratamiento con SMZ-TM y recibió nuevo ciclo de quimioterapia.

Caso Nro. 4: Varón de 60 años.

Tres meses antes fue sometido a TRC, por nefroangioesclerosis severa en paciente uninefro congénito.

Recibía tratamiento inmunosupresor con 75 mg de Azathioprina y 35 mg de Metilprednisona diarios.

Ingresó con diagnóstico de rechazo agudo del implante renal, disnea grado III, tos con expectoración de 30 días de evolución y signos de obstrucción bronquial (tenía antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

En ese momento tenía 14.600 leucocitos con 80o/o de neutrófilos y la Rx de tórax era normal.

Se inició tratamiento con suero antilinfocítico.

A las 72 horas se constató fiebre de 39°C, y la Rx mostraba infiltrado alveolo-inters-

ticial apical derecho. El recuento de blancos en sangre periférica fue 5.400/mm³ con 80o/o de neutrófilos. La PaO₂ fue 48 mmHg con FiO₂ 0,21. Se realizaron hemocultivos, urocultivos, lavado bronquial y L.B.A. Inició tratamiento empírico con Mezlocilina, Amikacina EV y SMZ-TM (20 mg/kg/día de TM vía oral).

Cinco días después se extendió el infiltrado pulmonar haciéndose difuso y bilateral; la fiebre continuaba siendo alta; la PaO₂ era de 60 mmHg con FiO₂ 0,4 y su trabajo respiratorio fue progresivamente más intenso, apareciendo signos de fatiga muscular respiratoria, lo que obligó a A.R.M.

Nuevos exámenes bacteriológicos demostraron la presencia de Pseudomonas Aeruginosa en lavado bronquial, y P.c. en el L.B.A.

Fue reemplazada la Amikacina por Colistina y continuó con SMZ-TM (vía oral), a iguales dosis.

Había evidencias de progresivo deterioro del estado general del paciente, con desnutrición severa y candidiasis, oral, en secreciones bronquiales y materia fecal. Súbitamente aparecieron petequias en piel y mucosas, esplenomegalia, y se agregó hemorragia digestiva alta.

Luego de 23 días desde su ingreso falleció por fallo hemodinámico interpretado como shock séptico.

DISCUSION

El nombre de PNEUMOCYSTIS CARINII se acuñó en 1912 (Delanoë, P. - Francia) pero

el organismo había sido reconocido con anterioridad por Chagas y Carini, en 1909 y 1910 respectivamente, como una nueva especie de tripanosomas que infectaban a roedores (2-9).

Este organismo produce una neumonía caracterizada por un exudado espumoso, semejante a un panal de abejas en el espacio intraalveolar, asociado a una neumonía intersticial con infiltrados linfoplasmocitarios.

La coloración de Gomori con Metenamina-Plata evidencia los quistes y trofozoitos de P.c., distinguiéndolos de hongos y otros elementos tisulares. Esto puede verse en las secciones microscópicas del tejido pulmonar obtenido por toracotomía en el Caso Nro. 2, donde se observó un exudado espumoso, intraalveolar, de color grisáceo con un punteado más evidente teñido por la plata. Este exudado fue interpretado como formado por quistes y trofozoitos (Figura Nro. 3). Se encontró además infiltrado intersticial predominantemente linfoplasmocitario e hiperplasia de neumocitos en algunos alveolos.

La enfermedad puede afectar a todos los grupos etarios. Aunque se ha descrito neumopatía por P.c. sin enfermedad subyacente asociada (8-11) habitualmente el paciente padece de una enfermedad que por sí misma y/o por el tratamiento que recibe compromete gravemente el estado inmunológico (12-15).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son disnea progresiva, tos y fiebre. El examen físico-torácico puede ser normal (12) o evidenciar estertores crepitantes difusos. Habitualmente cursa con hipoxemia moderada o severa (3).

Tres de nuestros pacientes a su ingreso al hospital tenían fiebre (38°C). Los cuatro pacientes presentaron síntomas y signos de compromiso respiratorio: disnea y tos (seca o con expectoración). Los Casos Nros. 1, 2 y 3 mostraron hipoxemia moderada inicial (PaO₂ entre 48 y 67 mmHg con FiO₂ 0,21); los mismos pacientes evidenciaron compromiso pulmonar radiológico inicial cuyo patrón predominante fueron infiltrados difusos bilaterales alveolo intersticiales (Casos 1 y 2), que es el más característico, (3-12-15). El Caso Nro. 4 tuvo Rx de tórax inicial normal. Fueron descritas aisladamente, presentaciones atípicas nodulares, a veces cavitadas (1). Un solo caso (Nro. 2) se acompañó de derrame pleural.

Se ha observado con cierta frecuencia (entre el 24 y 32o/o) (12-15), que esta infección se asocia a otros organismos patógenos, en especial virus del grupo Herpes (Citomegalovirus: CMV, Herpes simple y Zoster), Hongos (Aspergillus Candida, Criptococo) y Bacterias Gram Positivas y Negativas (Estafilococo aureas, Pseudomona aeruginosa, etc.). Se debe destacar que el Herpes Virus más frecuentemente asociado a la infección por P.c. es el C.M.V. La coexistencia de ambos se explicaría por infección simultánea, simbiosis (16) y/o depresión de la inmunidad por la infección primaria por C.M.V. que facilitaría la infección por gérmenes oportunistas (4).

La mortalidad de la neumonía por P.c. se eleva del 47 al 76o/o cuando se asocia a otros organismos patógenos, según las conclusiones de Steve y Udaya, y en el S.I.D.A. del 14 al 92o/o cuando se asocia a C.M.V. (12).

Todos los pacientes, excepto el Caso Nro. 3, desarrollaron bacterias en los cultivos (Klebsiella pneumoniae en el Caso Nro. 1, Estafilococo dorado en el Caso Nro. 2 y Pseudomonas aeruginosa en el Caso Nro. 4). Solamente en el Caso Nro. 3 pudo considerarse que el compromiso pulmonar era exclusivamente por P.c.

La infección por P.c. afecta casi exclusivamente el pulmón pero se ha hallado compromiso de ganglios linfáticos, hígado, médula ósea y bazo; en las inmunodeficiencias congénitas se han descrito parasitemias generalizadas y fatales (13).

Con respecto a los métodos diagnósticos de la infección por P.c. se ha descrito su hallazgo en el esputo con técnicas de Metenamina Plata o Giemsa, ya sea en casos individuales (6) o con una sensibilidad del 55o/o, en un grupo de pacientes con SIDA y neumonía por P.c. (5).

Inicialmente fue la biopsia de pulmón a cielo abierto el método diagnóstico de elección pero debido al riesgo que esto implicaba en pacientes inmunocomprometidos con alteraciones de la hemostasia (trombocitopenia, insuficiencia renal, etc.), ARM (con o sin presión positiva de fin de espiración) y por las complicaciones post-biopsia, debió investigarse la sensibilidad y especificidad de otros métodos.

El lavado y cepillado bronquial sólo tienen el 37o/o de sensibilidad (13). El L.B.A. tiene grandes ventajas sobre los otros métodos diagnósticos y está propuesto como el procedimiento de elección ante la sospecha de

neumonía por P.c. (8), ya que puede realizarse en todos los pacientes (aún con trastornos de la coagulación y con ventilación mecánica). La sensibilidad es del 82o/o en pacientes inmunocomprometidos, no-SIDA (14) y del 94o/o en pacientes con SIDA (7). Su procesamiento es rápido y puede repetirse fácilmente para seguimiento y ante sospecha de recidiva.

En 3 casos (Nros. 1, 3 y 4) el diagnóstico de neumonía por P.c. fue por L.B.A. y en el caso Nro. 2 por biopsia pulmonar a cielo abierto (Figuras 3 y 4).

La mortalidad natural de la enfermedad es del 100o/o y se reduce significativamente con el tratamiento específico.

El tratamiento actual de elección es la combinación de Sulfametoxazol-Trimetropima (SMZ-TM). Si es factible se prefiere la vía oral, aunque algunos autores sugieren dosis de carga y uso EV inicialmente (10).

La dosis es de 20 mg/Kg/día de T.M. ó 100 mg S.M.Z. por vía oral, o de 15 mg y 75 mg respectivamente si se usa por vía E.V. Se ha observado efectos adversos con esta combinación, especialmente en el SIDA (rash cutáneo y neutropenia) aunque los efectos colaterales se presentan en un 13,8o/o de los pacientes contra un 46o/o cuando se utiliza Pentamidina. El tratamiento con SMZ-TM o Pentamidina se completa en 14 días evidenciándose mejoría clínica y del intercambio gaseoso a los cuatro días de iniciado el tratamiento.

La mejoría clínica se manifestó alrededor del tercer día en el Caso Nro. 1 y del 7mo. día en el caso Nro. 3.

Si bien la incidencia de la neumopatía por P.c. es baja en la población general (0,3 casos/10⁶ año, en EE.UU. 1984) (15) la mayor frecuencia y morbimortalidad en individuos de alto riesgo obligan a considerarla como probable causa de neumopatía difusa bilateral en hésped inmunocomprometido y el diagnóstico debe intentarse metódica e ineludiblemente.

CONCLUSIONES

- La NEUMOPATIA por P.c. sólo se presentó en pacientes inmunocomprometidos.
- En tres de ellos estuvo asociada a infecciones bacterianas confirmadas por hemocultivos positivos; no realizándose investigación de C.M.V.
- El único caso de evolución fatal fue el que

presentaba más grave compromiso del estado general.

- El L.B.A. fue positivo para P.c. en los tres casos realizados encontrándose quistes de P.c. en el examen citológico con técnica de Methenamina-Plata.
- Ningún paciente tuvo reacciones adversas al tratamiento con TMP-SM evidenciándose mejoría clínica y radiológica en tres pacientes.
- Dada la mortalidad del 100o/o de los pacientes con neumopatía por P.c. no tratados, en pacientes inmunosuprimidos con enfermedad alveolo-intersticial difusa la presencia de este microorganismo debe ser investigado de rutina.
- El L.B.A. por su alta sensibilidad y baja morbilidad es el método diagnóstico de elección.

SUMMARY

4 cases of Pneumocystis Carinii pneumonia, are presented. The patients were immunosuppressed. Microbiology is reviewed. Clinical, diagnostic and therapeutic considerations are made. Pneumocystis Carinii should be considered as a possible etiology in bilateral diffuse pneumonia appearing in immunosuppressed patients. Bronchial-alveolar washing is a non invasive diagnostic procedure and Sulfametoxazol-Trimetoprin is the elective therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. BARRIO, Juan L.; SUAREZ, Manuel, RODRIGUEZ, José L.; SALDANA, Mario J.; POTCHENIK, "Pneumocystis carinii pneumonia presenting as cavitating and non cavitating solitary pulmonary nodules in patients with the acquired immunodeficiency syndrome". *Am. Rev. Resp. Dis.* 1986; 134: 1,094-1,096.
2. BRANDE, Abraham I, M.D., Ph. "Medical Microbiology and Infectious Diseases". Vol. 2 Textbooks of Medicine. W.B. Saunders Company 1981 Philadelphia.
3. BURKE, Bárbara A.; ROBERT, A. Gódd M.D., Ph. "Pneumocystis carinii infection". *Medicina* 1973; 52,23
4. CHARTERYCE, S.N.; MILAN, Fiala; WEINER, J.; STIWIART, J.A.; STANY, B.; WARNER, B. "Primary Cytomegalovirus and Opportunistic Infections". *Jama* 1978; 240, 22: 2,446.
5. EVANS, D.A.; RUBIN, E.; BAIER, H. Sputum examination for the diagnostic of Pneumocystis carinii pneumonia in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1986, 133, 226.
6. FORTUNY, I.E.; TEMPERO KENETH, AMSDEM, Thomas. "Pneumocystis carinii pneumonia diagnosed from sputum and successfully treated with Pentamidine isothronate". *Cancer* 1979; 25:911.
7. GAL, A.A.; KLATT, E.C.; KOS, M.N.; STRIGGLE, S.M. "The Effectiveness of Bronchoscopy in the diagnosis of Pneumocystis Carinii and Cytomegalovirus". *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1987; 111:238.
8. GOLDEN, Jeffrey; HOLLANDER, Harry; STULBARG, Michael; GRAMSU, Gordon. "Bronchoalveolar lavage as the exclusive diagnostic modality for Pneumocystis carinii pneumonia". *Chest* 1986; 90:18.
9. HASLETON, P.S.; CURRY, A. "Pneumocystis carinii: The continuing enigma". *Thorax* 1982; 37: 481.
10. HUGHS, Walter, T. "Pneumocystis carinii Pneumonitis". *Chest.* 1984; 85: 810.
11. LYONS, H.; VINYCHAIKUL, K.; HENNIGAR, G.R. "Pneumocystis carinii pneumonia unassociated other disease". *Arch. Int. Med.* 1961; 108: 129.
12. PATERS, S.G.; PRAKASH, V.B.S. "Pneumocystis carinii pneumonia". *Am. J. of Med.* 1987; 82: 73-78.
13. RAHINI, S.A. "Disseminated Pneumocystis carinii in thimic alimphoplasia". *Arch. Pathol.* 1974; 92: 163
14. STOVER, D.; MUHAMMED, B.Z.; HAYDEE, S.; LANGE, M.D.; GOLD, J.; ARMSTRONG, D. "Bronchoalveolar lavage in the diagnostic of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosupressed host". *Ann. Int. Med.* 1984; 101:1.
15. WALZER, P.D.; PERL, D.P.; KROGSTAD, D.J.; RAWSON, P.G.; SULTZ, M.G. "Pneumocystis carinii pneumonia in the Unites States". *Ann. Int. Med.* 1974, 80: 83.
16. WANG, N.S.; HUANGS, N.; THULBER, W.M. "Combined Pneumocystis carinii and Cytomegalovirus Infections". *Arch. Pathol.* 1970, 90: 529.
17. WINSTON, D.J.; LAU, W.K.; GALE, R.P.; YOUNG, S. "Thime thoprim-Sulfametoxazole for the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia". *Ann. Int. Med.* 1980, 92, 762-769.

Síndrome de Potter

BELTRAN PAZ, Carlos
 ROSSI, Norma
 CUESTAS, Eduardo
 SANCHEZ, Carmen
 CANALS de COHEN, Norma

Departamento de Pediatría
 Sección de Genética
 Servicio de Anatomía Patológica
 Hospital Privado
 Centro Médico de Córdoba

RESUMEN

Se describe un caso de Síndrome de Potter en un recién nacido de sexo femenino, realizándose los diagnósticos diferenciales con otros síndromes asociados a la Secuencia de Oligohidramnios.

Se revisan la radiografía y la discusión anatomopatológica.

La agenesia renal y otras anomalías (Ej.: la poliquistosis renal o la obstrucción de las vías urinarias) son la causa más común en la disminución de la producción de orina fetal, consecuencia de la cual resultará el oligohidramnios.

Los efectos secundarios del antenombro hecho clínico son el resultado de la compresión a la que es sometido el feto. Este presenta una facie típica (facie de Potter) caracterizada por hipertelorismo ocular, un pliegue cutáneo que comienza en el ángulo interno del ojo y se extiende lateralmente hacia el ángulo externo, nariz aplastada, micrognatia y grandes pabellones auriculares, defectuosos y aplanados. Como hecho agregado podemos encontrar con frecuencia la presencia de amnion nodosum.

El peso de nacimiento es bajo siendo común la presentación de nalgas. La hipoplasia pulmonar es severa y el Pie bot es la anomalía esquelética más frecuente.

La causa de muerte inmediata del RN es insuficiencia respiratoria por hipoplasia pulmonar descripta, la causa mediata insuficiencia renal (1).

Otras entidades nosológicas cursan con

oligohidramnios, teniendo la secuencia característica. Entre éstas pueden mencionarse el Síndrome de Prune Belly, Síndrome de Meckel, Asociación VATER y otras.

Síndrome de Prune Belly:

Este síndrome presenta una triada de defectos congénitos que comprenden:

- Aplasia de la musculatura medial e inferior del abdomen.
- Anomalías del aparato urinario.
- Criptorquídea bilateral.

La apariencia del abdomen, grande, flácido, de paredes delgadas y cubierto de pliegues es característico siendo el origen del nombre del Síndrome (ciruela).

Las anomalías del aparato urinario pueden agruparse en dilatación de la vejiga y del uréter, riñones de forma grotesca, hidronefrosis y displasia. Los testículos son intraabdominales, es frecuente la malrotación intestinal que se observa en un 30o/o de los casos. En igual porcentaje se hallará cardiopatía congénita sin predominio estadístico de ninguna de ellas.

Desde el punto de vista esquelético la pre-

sencia del pie equinovaro, generalmente bilateral, es frecuente (2).

Síndrome de Meckel:

Se transmite siguiendo un patrón autosómico recesivo (3). Las características básicas consisten en microcefalia con encefalocele occipital, fisura palatina, riñones poli-quísticos, genitales ambiguos en los varones y polidactilia.

Los hallazgos faciales consisten en frente huidiza, anomalías oculares (microftalmia y anoftalmia), labio leporino, fisura palatina, micrognatia, orejas displásicas.

En el aparato urogenital encontraremos: displasia quística renal, hipoplasia del pene, criptorquidea, imperforación vaginal, útero hipoplásico o bicome.

En aparato circulatorio CIV, CIA, Lo Ao y otros.

En el 25o/o de los casos el pie equinovaro es consecuencia del oligohidramnios que acompaña a este Síndrome (1) (2).

Asociación VATER:

VATER es una sigla que se utiliza para describir una serie de anomalías agrupadas con una tendencia mayor que la esperada por el azar.

Estas anomalías consisten en:

- V: Vasculares o vertebrales
- A: Malformaciones anales.
- TE: Fístula traqueoesofágica o atresia de esófago.
- R: Anomalías del radio o renales.

El diagnóstico de esta entidad es clínico y para efectuarlo es necesario encontrar al menos tres componentes de esta asociación (2).

Síndrome de Potter:

El Síndrome de Potter fue descrito por la autora, de la cual lleva su nombre, en el año 1946 (4).

Inicialmente se describió agenesia renal, como origen del oligohidramnios y la causa efecto de la facie del recién nacido, así como de las otras deformidades.

La llamada facie de Potter se caracteriza por piel deshidratada, hipertelorismo ocular, pliegue cutáneo marcado desde el ángulo interno del ojo hacia afuera del mismo, micrognatia, nariz aplanada, pabellones auriculares displásicos.

Existen también anomalías de los órganos

genitales, tales como ausencia del conducto deferente, vesículas seminales, agenesia del útero y parte superior de la vagina.

En el aparato digestivo puede presentarse atresia anal, esofágica y duodenal. Entre las anomalías esqueléticas la más frecuente es el pie bot (2).

A nivel cerebral se encuentran defectos de la migración neuronal, incompleta demarcación del giro temporal y heterotopía cerebelar (5).

Como antes se describiera en este artículo, la hipoplasia pulmonar es la causa inmediata de muerte del neonato, siendo las anomalías renales la causa mediata.

En el año 1964, la Dra. E. Potter describió en forma original la causa productora de la hipoplasia pulmonar. Inyectó por amniocentesis, sustancias radioopacas en madres que llevaban un embarazo anencefálico obteniendo magníficos broncogramas del feto; con lo cual no tan sólo se probó la causa de la hipoplasia pulmonar, sino que se demostró fehacientemente los movimientos respiratorios fetales (Conferencia Magistral Haward Club, agosto 1964).

Podemos agregar a la descripción anterior que el parto de estos niños es a menudo prematuro y de nalgas, el peso de nacimiento es bajo y el estudio anatomopatológico de la placenta revela la presencia de amnion nodosum.

El Síndrome de Potter puede clasificarse, según el grado de afectación, de la siguiente manera:

- Tipo A: Limitado a la parte inferior de los conductos urogenitales.
- Tipo B: Presenta las anomalías del Tipo A, a las que se suman, afectación de los derivados del intestino posterior y de la membrana cloacal.
- Tipo C: Reúne las anomalías descritas en el Tipo A y B pero con afectación de la totalidad de la extremidad caudal del embrión, resultando una sirenomielia (2).

CUADRO Nro. 1 SINDROME DE POTTER

- Agenesia Renal
- Facies de Potter
- Piel Deshidratada
- Anomalías Genitales
- Anomalías Digestivas
- Pie Bot
- Anomalías Cerebrales
- Hipoplasia Pulmonar

RESUMEN DE HISTORIA CLINICA

Paciente de sexo femenino RN Pre T/PEG. Cesárea por oligoamnios y Test de vitalidad fetal no reactivo. 28-30 semanas de gestación por FUM.

Nace con bradicardia extrema, no llora. Se inician maniobras de reanimación. Se coloca TET y queda en ARM.

La niña permanece hipoactiva, cianótica y mal perfundida. Se canaliza arteria umbilical.

Radiografía de tórax compatible con hipoplasia pulmonar vs. EMH.

A las dos horas de vida presenta palidez, bradicardia extrema. Fallece.

Se realiza ecografía abdominal previa al fallecimiento que muestra dos imágenes renales de 25 x 20 mm, con múltiples quistes de 2-3 mm de diámetro. No se visualiza vía excretora.

Examen físico: Facies aplanadas, mentón retrogrático, orejas bajas, puente nasal ancho, hipertelorismo. Tórax normal. Abdomen normal. Manos cortas y edematosas. Miembros inferiores: ambos talones en talpies fijos. Himen imperforado. No se auscultaron soplos.

Autopsia macroscópica

Se observan riñones de 1,5 x 1 x 0,5 cm con quistes de 2-3 mm de diámetro de conte-

nido mucoso. Ambas pelvis y uréteres son hipotróficos.

Rudimento vesical adherido a pared anterior de útero.

Hemotórax bilateral. Hemopericardio. Pulmones pequeños y hepatizados.

Diagnósticos Anátomo-Patológicos

Recién nacido prematuro (1.050 gr) con:

a) Displasia renal bilateral (Tipo II de Potter).

b) Inmadurez pulmonar grado II con hemorragia intraalveolar y distress respiratorio.

c) Eritropoyesis hepática.

La displasia renal total bilateral forma parte de las malformaciones congénitas, dentro de las anomalías de diferenciación, cuya consecuencia morfológica más importante es la formación de quistes. Se define anatómicamente a la displasia renal como la persistencia en el riñón o en una región del riñón, de estructuras no representadas en la nefrogénesis normal, y se define microscópicamente por los aspectos abajo mencionados.

1) Túbulos focalmente dilatados y revestidos por epitelio cuboideo o columnar y rodeado de capas concéntricas de mesénquima, en las cuales puede demostrar-

ESQUEMA Nro. 1

ESQUEMA DE SECUENCIA DE OLIGOHIDRAMNIOS

Defecto de la formación de orina

Pérdida crónica de líquido amniótico

Oligohidramnios

Déficit de crecimiento

Hipoplasia pulmonar

Compresión fetal

Facies de Potter

Defecto de posición de los miembros

Tomado de Jones, K.L. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.

se a menudo la presencia de músculo liso.

- 2) Conductillos más pequeños con epitelio hiperromático.
- 3) Un estroma mesenquimatoso que mantiene su potencia para formas derivadas disontogénicas, como cartílago que se observa en nuestro caso. A veces el cartílago se osifica.

En resumen parece que la displasia renal puede explicarse mejor como una malformación compleja a la cual contribuyen dos factores:

- a) Diferenciación desorganizada del tejido nefrogénico como expresión de la potencia intrínseca de ese tejido privado de la influencia organizadora de la yema ureteral, sea por incapacidad de esta última para desarrollarse, sea porque la capacidad de las ampollas para inducir los nefrones ha sido de alguna manera perjudicada por obstrucción distal.
- b) Las consecuencias morfológicas en el riñón en desarrollo de obstrucción misma, es decir dilatación quística de las ampollas y de los nefrones inmaduros ya inducidos.

SUMARY

A newborn female patient with Potter's Syndrome is presented. Differential diagnosis with other syndromes associated to oligohydramnios, is made. Pathology is discussed and bibliography reviewed.

ACLARACION DE SIGLAS DEL TEXTO

RN -	Recién Nacido
CIV -	Comunicación interventricular
CIA -	Comunicación interauricular
CoAo -	Coartación de aorta
Pre T/PEG -	Pretérmino pequeño para edad gestacional
TET -	Tubo endotraqueal
ARM -	Asistencia Respiratoria Monitorizada

BIBLIOGRAFIA

1. JONES, K.L.: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 4th ed., 1988
2. GOODMAN, R.; GORLIN, R.: *Malformaciones en el lactante y en el niño*. 1986.
3. Mc KUSICK, V.A.: *Mendelian Inheritance in Man*, 5th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1978.
4. POTTER, E.L.: Facial Characteristic of Infante with bilateral renal agenesis. *Am. J. Obstet Gynecol* 146; 51:885-888.
5. GRUNNET, M.L. et BALE, J.F.: Brain abnormalities in infants in infants with Potter Syndrome (Oligohydramnios Tetrad). *Neurology* 1981; 31:1.571-4.
6. ROBERT, H. HEPTINSTALL, MD. Displasia renal. *Patología del riñón*. Tomo I 1979:70-74.

Cirugía de emergencia en el cáncer oclusivo de colon.

EYNARD, Héctor G.
 ENDARA CALISTO, Francisco
 CATINI, Ricardo; ALLENDE Daniel A. y
 MEYER, Christian

Servicios de Cirugía
 del Hospital Privado de Córdoba y
 Hospital de Hautepierre de Estrasburgo

RESUMEN

Se analizan 52 historias de pacientes con cáncer oclusivo de colon.

Hubo 31 mujeres y 21 hombres con edad promedio de 63 años. 42o/o de los pacientes presentaban patología asociada, que aumentaba el riesgo.

La evaluación clínica y la radiología simple de abdomen, hicieron el diagnóstico en todos los pacientes. En 28 casos, se empleó el colon por enema, que hizo el diagnóstico topográfico en 75o/o de los estudios.

27 pacientes (52o/o) fueron tratados con derivación; en un tercio se completó la cirugía. 13 enfermos (25o/o) fueron resecaos sin anastomosis. A 8 de ellos, se les restituyó el tránsito. 12 pacientes fueron resecaos con anastomosis inmediata (4 colectomías subtotales y 8 resecciones parciales). 12 enfermos quedaron con colostomía definitiva.

La mortalidad global fue de 7,5o/o (4/52). Tres muertes obedecieron a patología asociada y una a dehiscencia de la anastomosis. Hubo 25o/o de complicaciones no letales. Se concluye que esta cirugía presenta aún morbimortalidad elevada; la cirugía de resección extensa con anastomosis primaria está justificada; mejorar el estado general en el preoperatorio, si es posible, beneficia el pronóstico.

La cirugía oncológica de colon representa desde hace años un verdadero dilema para el cirujano por los riesgos que implica trabajar sobre un área normalmente contaminada.

El cáncer de colon oclusivo significa una eventualidad con un índice de complicaciones muy elevada aun con los avances de la antibióticoterapia y de las técnicas de reanimación postoperatorias. Si bien muchos factores son difíciles de cambiar, el tipo de conducta operatoria a seguir tiene una gran influencia en la evolución posterior del enfermo.

En este trabajo nos proponemos exponer la experiencia combinada de nuestro Servicio y el de Cirugía General y Digestiva I del Hospital de Hautepierre (Estrasburgo-Francia), en 52 casos de oclusión aguda de colon por cáncer, que recibieron tratamiento quirúrgico.

MATERIAL Y METODOS

Fueron estudiados en forma retrospectiva las historias clínicas de 52 pacientes internados en los mencionados Servicios entre 1975 y 1988.

Todos los pacientes presentaron un cuadro de oclusión aguda de colon de origen neoplásico intraluminal y requirieron tratamiento quirúrgico en un plazo no mayor de 5 días a partir de la internación; fueron excluidos los pacientes con cuadro de oclusión crónica o incompleta o de otro origen que no fuera cáncer intraluminal aún si éste coexistía con otra patología.

RESULTADOS

- Edad y sexo: el grupo estuvo compuesto

por 31 mujeres y 21 hombres, cuya edad promedio fue de 63 años (62 para las mujeres y 61 para los hombres).

- **Patología colónica permanente.** El 17o/o de los pacientes (9/52) presentaban antecedentes de patología colónica. En cuatro casos se trataba de cirugías previas en el colon por cáncer y cinco tenían antecedentes de diverticulitis.

- **Patologías asociadas.** El 42o/o de los pacientes (22/52) tenían antecedentes de patología asociada sobre todo de origen cardiovascular y pulmonar.

- **Evaluación clínica.** En la evaluación clínica preoperatoria el 29o/o de los pacientes (15/52) presentaban algún factor que aumentaba el riesgo quirúrgico y esto se refería fundamentalmente a deterioro del estado general, malnutrición o colapso. Destacamos un caso de perforación diastásica de ciego. Todos los pacientes presentaban como signo guión, detención del tránsito de materia fecal y gases de por lo menos 48 horas; el 87o/o presentaba dolor cólico y el 60o/o distensión abdominal de moderada a importante.

- **Estudios complementarios.** En todos los casos se realizó al ingreso una radiografía simple de abdomen que fue siempre diagnóstica. En 28 casos (53,8o/o) fue complementada con un estudio de contraste sin preparación generalmente con bario hidrosoluble y que en el 75o/o de los casos demostró con certeza el sitio de la oclusión. El resto de los exámenes complementarios estuvo constituido por estudios de laboratorio.

- **Topografía de la lesión.** La mayoría de los casos se debió a oclusión a nivel del colon sigmoides o su unión con el recto (48o/o), el resto fue a nivel del ceco ascendente (23o/o), colon transverso (19o/o), y colon descendente (9,6o/o).

- **Tratamiento.** En la mayor parte de los casos (52o/o) (27/52), se optó por técnicas de derivación (colostomía transversa o sigmoidea, cecostomía o ileotransversostomía), siendo en un tercio de ellos el primer paso de una cirugía de tres tiempos. El 25o/o (13/52) de los pacientes recibieron tratamiento de resección sin anastomosis (técnica de Hartmann o de Bouilly Volkman), restituyéndose el tránsito definitivo en 8 casos. El resto de los pacientes 23o/o (12/52) fueron intervenidos en un tiempo con resección seguida de anastomosis inmediata incluyéndose aquí cuatro colectomías subtotales y ocho resecciones parciales. En resumen: trece pacientes (25o/o) fueron tratados con

las técnicas clásicas de cirugías en tres tiempos. 17 (32,6o/o) fueron operados en dos tiempos y 22 (42,4o/o) en un solo tiempo. En este último grupo se incluyen dos pacientes en los que se realizó derivación interna, cinco beneficiados con resecciones sin anastomosis en los cuales no se restituyó el tránsito posteriormente y siete que fueron tratados solamente con colostomía. En todos estos casos mencionados la indicación fue mal estado general del paciente, enfermedad neoplásica avanzada o edad avanzada. Un total de 12 pacientes (23o/o) quedaron con colostomía definitiva.

El 38,5o/o de los pacientes (20/52) fueron operados en las primeras 24 horas de hospitalización; el 34,6o/o (18/52) fueron intervenidos entre las primeras 24 y 48 horas de hospitalización, mientras que el resto recibió tratamiento quirúrgico luego de un corto período de preparación preoperatoria de 2 a 5 días.

- **Mortalidad.** La mortalidad global fue de 7,5o/o (4/52); tres de estos pacientes habían sido operados en las primeras 24 horas de hospitalización, es decir que la mortalidad de la cirugía en las primeras 24 horas fue del 15o/o (3/20). El restante deceso se produjo en un paciente operado después de cuatro días de preparación (1/14).

En tres casos la muerte fue imputable a complicaciones de patologías asociadas fundamentalmente de origen broncopulmonar y en un solo caso fue debido a causas atribuibles puramente a la técnica quirúrgica (peritonitis por desunión anastomótica). Todos los pacientes fallecidos tenían más de 60 años.

En relación a la técnica operatoria, las derivaciones estuvieron afectadas de una letalidad del 11o/o (3/27) y las resecciones seguidas de anastomosis mostraron una mortalidad de 8o/o (1/12). Las resecciones con abocamiento del cabo proximal no presentaron mortalidad.

- **Complicaciones no letales.** 13 pacientes (25o/o) presentaron complicaciones no mortales; en siete casos fueron de origen no quirúrgico (flebitis, atelectasis, derrame pleural, etc.), el resto fueron imputables a la técnica quirúrgica, sobre todo, complicaciones sépticas:

2 supuraciones de muñón rectal después de operación de Hartmann

1 absceso de pared

1 absceso intraabdominal

1 evisceración aguda

1 desunión anastomótica luego de colectomía subtotal

Los tres últimos pacientes fueron reintervenidos y no hubo complicaciones ni mortalidad en ningún caso.

DISCUSION

El cáncer de colon se presenta complicado como cuadro de oclusión en aproximadamente el 15 a 20o/o de los casos (2-15). El tratamiento quirúrgico a realizar está en relación a muchas variables como edad, estado general del paciente y extensión de la enfermedad neoplásica, pero sobre todo al estado del colon distal al sitio de la lesión.

Los cuadros de oclusión maligna de colon se presentan generalmente en pacientes añosos (3 años en nuestra serie), portadores de patologías asociadas que aumentan el riesgo en las operaciones de urgencia (42o/o en nuestra serie) (3-5-7-10-14). El sitio generalmente más afectado es la unión recto sigmoidea o el colon sigmoideas que se dió en el 48o/o de nuestros pacientes (3-4-5); sin embargo Phillips (15) encontró, en 713 casos sólo el 6o/o, de compromiso en esa zona y por el contrario casi la mitad de los casos de oclusión a nivel del ángulo esplénico.

En general podemos decir que el cuadro clínico acompañado de una radiografía simple de abdomen son elementos suficientes para arribar al diagnóstico sindrómico en la totalidad de los casos (5-13), pero de ser posible, esto debe ser complementado con una enema de material de contraste hidrosoluble para localizar el sitio de la lesión.

En cuanto al tratamiento, la discusión está centrada actualmente en la utilización de técnicas de resección de emergencia seguidas o no de anastomosis inmediata. Lo que hasta hace pocos años era considerado como una actitud audaz y poco ventajosa (3-5-15-8), actualmente muchos autores optan por una conducta más agresiva y se inclinan por las técnicas de resección seguidas por anastomosis inmediata (1-4-6-7-9-11-12).

Los criterios para esta tendencia, son por un lado oncológicos ya que la mayoría de estos pacientes presentan tumores B o C de Dukes potencialmente curables (9). Según demostraron Fieldyng y Wells la supervivencia (7) sería mayor cuando el tumor es resecado en la primera cirugía (19), probablemente porque el tumor sería resecado en el momento de depresión inmunológica

por células y quizás influenciado por el propio tumor.

La colectomía subtotal de urgencia se presenta como una buena alternativa ya que al realizarse la anastomosis entre el intestino delgado y el recto no distendido y limpio se evitan riesgos sépticos; se elimina además la posibilidad de tumores sincrónicos o metacrónicos (1-4). Por otro lado, las anastomosis con reservorio en "J" o "W" han disminuido sustancialmente el número de deposiciones diarias de estos pacientes y esto ya no se considera una complicación importante.

Debemos considerar que tanto las colostomías simples como las operaciones de cierre de colostomías tienen elevado índice de complicaciones (16-17).

En cuanto a las técnicas de resección sin anastomosis como la operación de Hartmann hay que tener en cuenta que solamente alrededor del 30o/o de los pacientes son beneficiados con una cirugía para restablecer la continuidad intestinal (10) y se desaconseja en pacientes mayores de 70 años; en nuestra serie obtuvimos resultados parecidos.

En nuestro grupo, la mayor parte de los pacientes (52o/o) fueron tratados con técnicas de derivación en la emergencia debido generalmente al mal estado general del enfermo y la extensión de la enfermedad neoplásica, siendo en muchos casos el único tratamiento a realizarse. En los últimos tiempos la tendencia fue hacer la resección seguida de anastomosis inmediata (12 casos). El índice de mortalidad de 11o/o para las técnicas de derivación y 8o/o para las resecciones con anastomosis, avalarían esta conducta.

En cuanto a la mortalidad en relación al momento de la cirugía los resultados sugerirían que un corto período de preparación, si es posible, sería muy útil para mejorar el estado general del paciente.

La mortalidad global de nuestra serie (7,6o/o), está por debajo de las mostradas por las últimas publicaciones (4-5-8-9-14-15-18).

CONCLUSIONES

- La cirugía de emergencia de cáncer de colon oclusivo continúa presentando índices de morbimortalidad elevados.
- En aquellos pacientes con tumores reseccables y potencialmente curables, propo-

nemos las técnicas de resección seguidas de anastomosis, sobre todo la colectomía subtotal de urgencia.

- Sugerimos, si las circunstancias lo permiten, mejorar el estado general del paciente mediante una preparación preoperatoria de 24 a 48 horas.

SUMMARY

The records of 52 patients with occlusive colonic cancer are reviewed.

There were 31 females and 21 males, with an average age of 63 years.

Increased risk by associated pathology was present in 42o/o of the cases.

Clinical evaluation and a plain XRay of the abdomen were diagnostic in all cases. Barium enema was made to 28 patients, accurate location was obtained in 75o/o of the examinations.

27 patients (52o/o) were treated with derivative technics; one third of them and complete surgery thereafter. 13 were resected without anastomosis. Continuity of the bowel was restored to 8 of them. Primary resection with anastomosis was performed in 12 patients (4 subtotal colectomies and 8 partial resections). 12 patients remained with a permanent colostomy.

There was a 7,5o/o mortality. Three deaths were due to associated pathology. One to an anastomotic failure. It is concluded that this surgery: still has morbidity and mortality; primary extensive resection with anastomosis is warranted; if it is possible to improve the patient's general health in the preoperative period, there is a better outcome.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ADLOFF, M.; ARANAUD, J.P.; OLLIER, J.C.; CHAZALET, C. et P. PATSOPOULOS. "La colectomie subtotale en urgence dans le traitement des cancers coliques gauches en occlusion. Attitude audacieuse ou raisonnée? Chirurgie 1984, 110 (2), 167-71
- 2) ALLENDE, D.; CHERCOLES, R. & H. EYNARD, "Defunctionig lateral colostomy of ileostomy". Dis. Col. & Rect. 1987, 30 (4) - 300-2.
- 3) BECKER, W. "Acute obstruction of the colon. An analysis of 205 cases". Surg. Gyn. & Obst. 1963. 96 - 677-82.
- 4) CADY, J.; GODFREY, J.; PACLAUD, R. et D. SIBAUD. "La colectomie subtotale en un temp dans les occlusions aigues de colon gauche". Ann. Chir. 1985 - 39 (6) - 377-80.
- 5) CHAMPAULT, G. et col. "Les occlusions coliques. Etude retrospective cooperative de 407 cases". J. Chir. 1983 - 120 (1) - 47-56.
- 6) CHICHE, B.; DUPIN, Ph.; LOUVEL A. et L. LEGER. "La colectomie presque totale d'urgence pour occlusion par tumeur colique". Chirurgie 1981
- 7) DUDDLEY, H.A.F.; RADOCLIF, M. et Al. "Intraoperative colonic irrigation to permit primary anastomosis". Br. J. Surg. 1980 - 67 - 80-1.
- 7') FIELDING, L.P. & B.W. WELLS. "Survival after primary and after staged resection for large bowel obstructive carcinoma". Br. J. Surg. 1974 - 61 - 8-10.
- 8) FITCHET, G. & HOFFMANN. "Obstructing malignant lesions of the colon". Surg. Cl. of North Am. 1986. 66 (4) - 802-20.
- 9) GLASS, R.; SMITH, L. & C. COCHRAN. "Subtotal colectomy for obstructing carcinoma of the left colon". Am. J. Surg. 145, March 1983.
- 10) HOLLENDER, L.F.; MEYER, Ch. et J. PHILIPIDES. "Restablement de la continuité intestinal après l'opération d'Hartmann".
- 11) KLATT, G.; MARTIN, W. & J. GILLESPIE. "Subtotal colectomy with primary anastomosis without diversion in the treatment of obstructing carcinoma of the left colon". Am. J. Surg. 1981 - 141 - 577-78.
- 12) KORUTH, N.; KRUKOWSKY, Z. et Al. "Intraoperative colonic irrigation in the managment of left sided large bowel emergencies". Br. J. Surg. 1985 - 72 (9) - 708-11.
- 13) MEYER, Ch. et L.F. HOLLENDER. "Le colon occlus". Chirurgie Colique d'urgence. Ed. Masson 1986. 1-40.
- 14) IRVIN, G.; HORSLEY, S. & J. CARVANO. "The morbidity and mortality of emergent operation for colorectal cancer". Ann. Surg. 1984. 199 (5) 598-600.
- 15) PHILLIPS, R.K.S.; HITTINGER, R.; FRY, S. & L. FIELDING. "Malignant large bowel obstruction". Br. J. Surg. 1985. 72 - 296-302.
- 16) PORTER, J.; SALVATTI, E.P. et Al. "Complication of colostomy". Dis. Col. & Rect. 32 (4) - 299-03. Ap. 1989.
- 17) VERNEL, F. & L. PERMEBERCH. "Risk factor in colostomy closure". Surgery 1987. 89 (6). 683-87.
- 18) WALDRON, R.P.; DONOVAN, J.D. et Al. "Emergency presentation and mortality of colorectal cancer in the elderly". Br. J. Surg. 1986 - 73 (3) 214-16.

CARCIOMA DE TIROIDES

Experiencia en 20 años

AUTORES:

Dra. Norma Canals de Cohen
Dra. Roxana De Giusto
Dra. Carmen Sánchez
Dr. Gustavo Díaz

HOSPITAL PRIVADO
CENTRO MEDICO DE CORDOBA
Servicio de Anatomía Patológica

RESUMEN

Se extractan de 46.000 biopsias y piezas quirúrgicas, 416 muestras de tejido tiroideo. En éstas se hallaron 53 carcinomas. El estudio comprende un período desde enero de 1968 hasta julio de 1988. Se realizaron estudios microscópicos "a ciegas" y se reclasificó el material de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

1) **Objetivos:** hacer un estudio retrospectivo sobre la incidencia del carcinoma tiroideo en nuestro hospital, durante el período enero 1968 a junio 1988. Estudiar las secciones histológicas para reclasificar las neoplasias.

2) **Introducción:** basamos nuestro trabajo sobre Cáncer de Tiroides en la clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud que incluye:

- Carcinoma Folicular
- Carcinoma Papilar
- Carcinoma Epidermoide
- Carcinoma indiferenciado o anaplásico
 - a) células indiferenciadas grandes o fusadas
 - b) células pequeñas.
 - c) células gigantes.
- Carcinoma medular.

A esta nómina de tumores malignos, hemos agregado por compartir sus criterios, al Carcinoma de las células de Hürthle, descrito en el libro de Patología Quirúrgica de Rosai de 1983.

En cuanto a la clasificación del tumor como papilar o folicular, usamos como rasgo fundamental la presencia de núcleos ópticamente vacíos para su inclusión como tumor papilar.

3) **Material y Métodos:** se tomó un período de 20 años en los cuales se realizó el estudio de 46.000 biopsias y piezas quirúrgicas.

Del total de especímenes recibidos, 416 correspondieron a tejido tiroideo (0,42o/o). El material fue fijado en formol al 10o/o y se realizaron coloraciones de H^m/nE como rutina. Según las necesidades del caso se hicieron también coloraciones de PAS y Rojo Congo para Amiloide.

Entre los 416 materiales tiroideos, hubo 53 que fueron diagnosticados como carcinomas. De ellos: 13 o sea (32,5o/o) fueron hombres y 40 o sea (67,5o/o) fueron mujeres.

La edad media fue de 44,58 años para las mujeres y 49,23 años para los hombres.

Cuadro 1:

Total de biopsias y piezas quirúrgicas	46.000
Tiroides operadas	416 (0,42)

Cuadro 2:

Total de tiroides	416
Carcinomas	53

Cuadro 3:

Total de carcinomas	53
Hombres	13 (32,5o/o)
Mujeres	40 (67,5o/o)

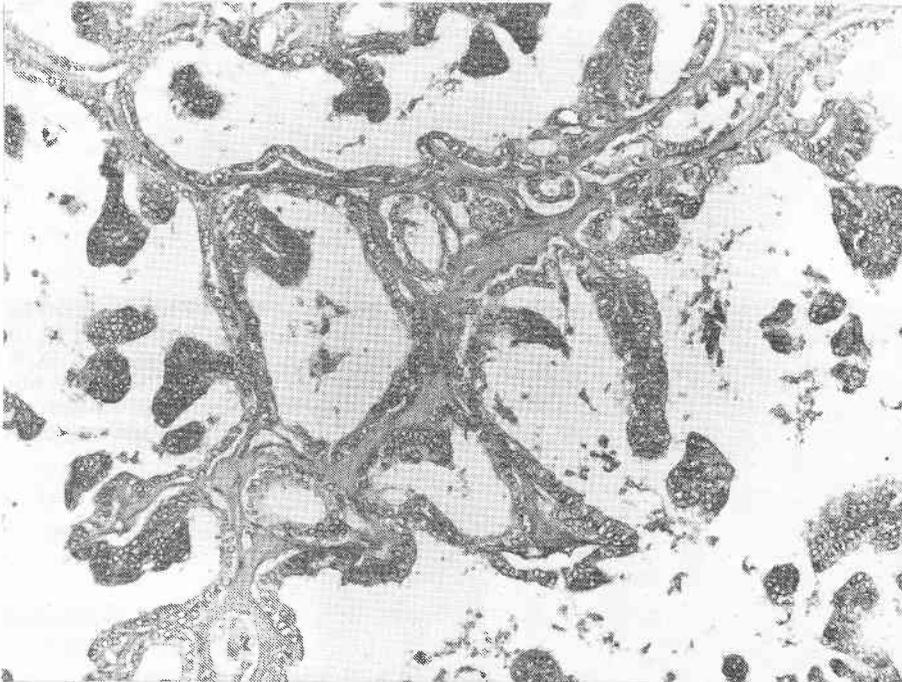
Edad media

Mujeres	44,58 años
Hombres	49,23 años

4) Estudio histológico: excluyendo los 53 carcinomas estudiados, las 363 tiroides restantes, fueron portadoras de las siguientes patologías no tumorales: Bocio nodular 204 (56,51o/o), Bocio difuso (5,78o/o), adenomas 99 (27,27o/o), quistes 8 (2,21o/o), tiroiditis inespecíficas 4 (1,1o/o), la tiroiditis de Hashimoto estuvo también presente

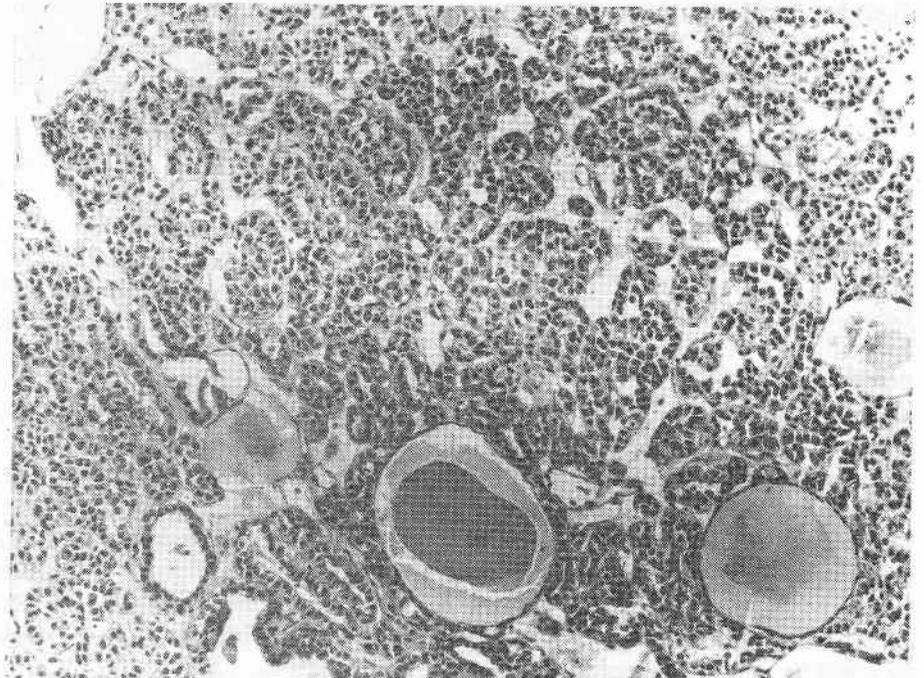
acompañando otras patologías: bocio nodular 10 (2,40o/o), con adenomas 3 (0,72o/o) y con carcinoma papilar 6 (1,44o/o).

Los tipos histológicos de carcinoma se distribuyeron de la siguiente forma: Papilar 36, Folicular 5, Medular 4, Indiferenciado a células grandes fusadas 3, Indiferenciadas a células pequeñas 2, carcinoma de células de Hürthle 2, Indiferenciado a células gigantes 1. De los 36 carcinomas papilares, 9 correspondieron a la variedad folicular y 1 al tipo mixto.

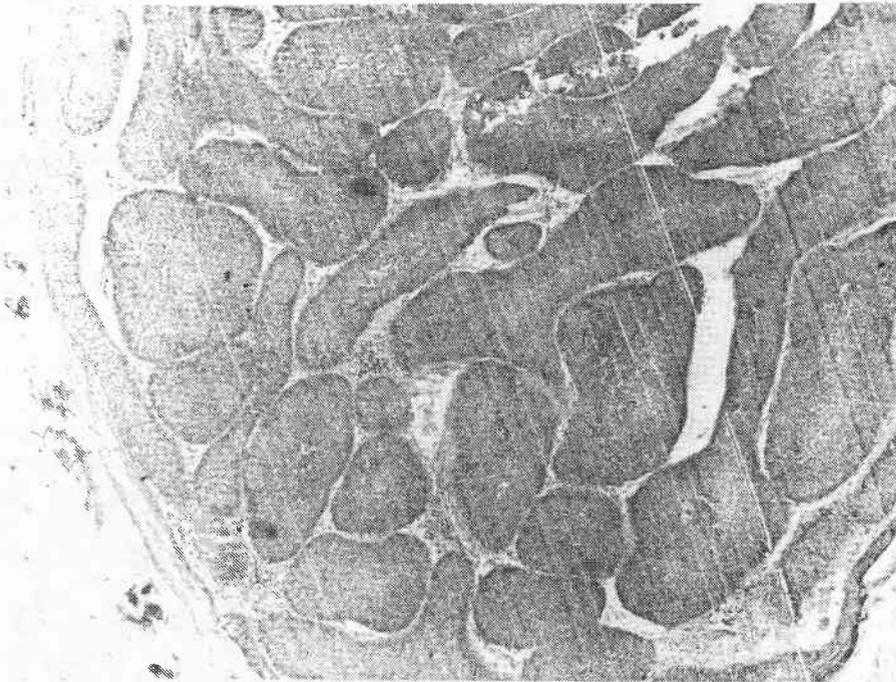
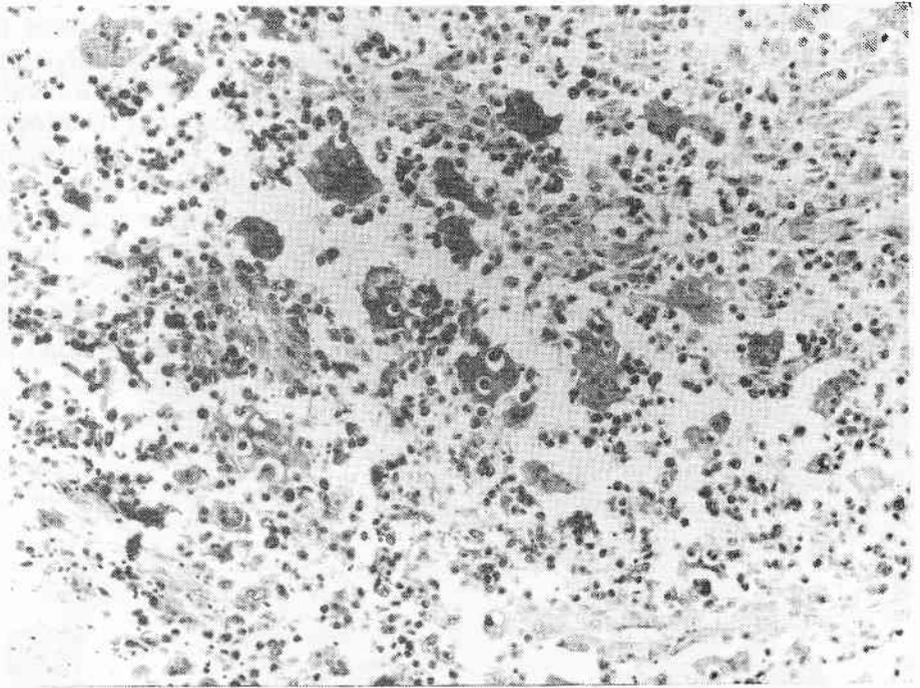


CARCINOMA PAPILAR CON H/E POR 100 AUMENTOS: formaciones papilares revestidas por epitelio con núcleos "ópticamente vacíos".

CARCINOMA FOLICULAR POR 100 AUMENTOS: se observan folículos pequeños, sin coloide, tapizados por epitelio atípico.



CARCINOMA INDIFERENCIADO A CELULAS GIGANTES POR 100 AUMENTOS: se observan células gigantes entremezcladas con células inflamatorias en un área de necrosis.



CARCINOMA INDIFERENCIADO A CELULAS PEQUEÑAS POR 40 AUMENTOS: se observan nidos sólidos de células pequeñas indiferenciadas.

6 carcinomas papilares se acompañaron de cuerpos de psamomas. Los carcinomas foliculares resultaron ser todos invasores, no encontrándose el llamado tipo encapsulado angioinvasor.

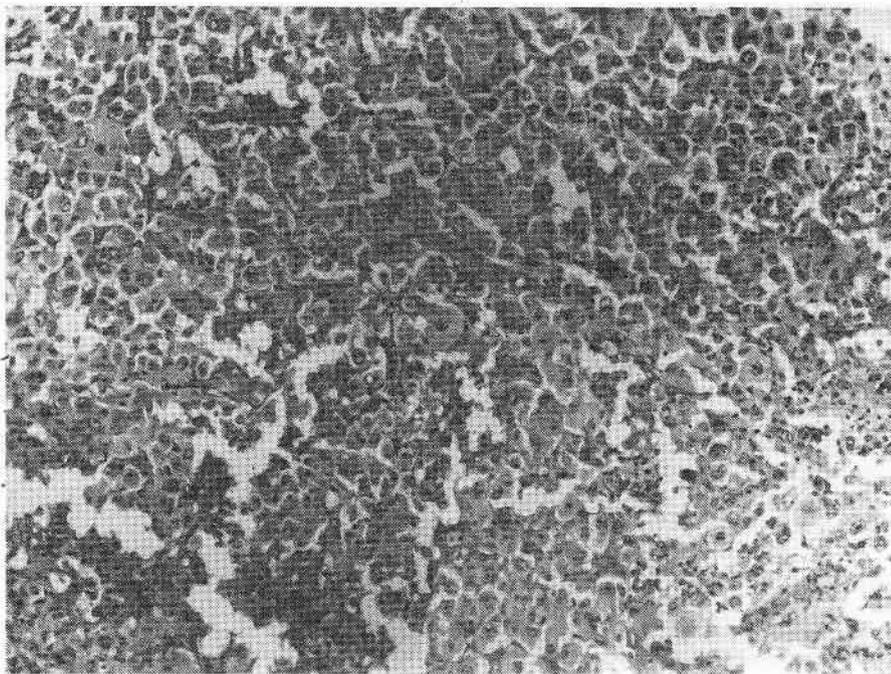
Un carcinoma indiferenciado a células pequeñas, tenía áreas de carcinoma papilar, y un carcinoma indiferenciado a células grandes fusadas se originó en un carcinoma papilar.

Un carcinoma de células de Hürthle presentó áreas de carcinoma epidermoide.

Cuadro 4:

Total de carcinomas	53
Papilar	36 (67,90/o)
Folicular	5 (9,430/o)
Medular	4 (7,540/o)
Indiferenciado a	
células grandes	3 (5,660/o)
Indiferenciado a	
células pequeñas	2 (3,770/o)
Carcinoma células de	
Hürthle	2 (3,770/o)
Indiferenciado células	
gigantes	1 (1,880/o)

CARCINOMA DE HUR-TLE POR 100 AUMENTOS: constituido por células con citoplasma abundante ceidófilo, y núcleos pequeños con marcada atipia.



Cuadro 5: Otros datos de interés

Se encontraron cuerpos de psamomas en 6 carcinomas papilares (11,3o/o).
 Un carcinoma indiferenciado a células pequeñas tenía áreas de carcinoma papilar.
 Un carcinoma indiferenciado a células grandes se originó en un carcinoma papilar.

Cuadro 6:

Total de tiroides con patología no maligna.....	363
Bocio nodular.....	204 (56,51o/o)
Bocio difuso.....	21 (5,78o/o)
Adenomas.....	99 (27,27o/o)
Quistes.....	8 (2,21o/o)
Tiroiditis inespecíficas.....	4 (1,1o/o)

Cuadro 7: Tiroiditis de Hashimoto

Sin patología asociada.....	12 (2,81o/o)
Con bocio nodular.....	10 (2,49o/o)
Con adenoma.....	3 (0,72o/o)
Con carcinoma papilar.....	6 (1,44o/o)
Total.....	31 (7,4o/o)

5) Resultados: nuestros resultados muestran que el carcinoma papilar (67,9o/o) fue algo superior a las estadísticas observadas por numerosos autores. Mientras que el carcinoma folicular con 9,43o/o está por debajo de las cifras generales que dan alrededor de un 25o/o.

Nosotros encontramos cuerpos de psamomas solamente en el 11,3o/o y únicamente en los carcinomas papilares.

Estas cifras inferiores a las halladas mundialmente es posible sean debidas a que cuando se practican múltiples cortes, aumentan los resultados.

Es importante hacer notar que 6 carcinomas papilares estaban asociados a Tiroiditis de Hashimoto.

De acuerdo a los nuevos parámetros histológicos para diferenciar un carcinoma papilar de uno folicular, que más allá de su "pattern estructural se toma en cuenta la presencia de núcleos ópticamente vacíos nosotros hemos variado el diagnóstico en 9 casos que corresponden a la variante folicular del carcinoma papilar y estaban diagnosticados como foliculares.

SUMMARY

416 samples of thyroid tissue were obtained from 46.000 biopsies and surgical specimens. There were found 53 thyroid cacinomata. The study went from January 1968 through July 1988. They were studied without knowing the original pathological diagnosis and were classed according to the World Health Organization classification.

6) BIBLIOGRAFIA

- 6-1) JORGE ALBORES - SAAVEDRA, MD MANUEL ALTAMIRANO - DIMAS, MD - BEATRIZ ALCORTA ANGIZOLA, MD and MARILYN SMITH. Fine structure of human papillary thyroid carcinoma *Cancer* Vol. 28: 763. 1971
- 6-2) G.H., MD KLINCK, MD and THEODORE WINSHIP, MD. Psammoma bodies and thyroid cancer *12: 656-662. 1959.*
- 6-3) ROSS G. CAMERON, MD NAI-SAN WANG, MD M. NISER AHMED, MD and EDWARD J. TABA h., MD. Small cell malignant tumors of the thyroid. *Human Pathology* Nov. 1975. Vol. 6. 731.
- 6-4) KEITH A. ALDINGER, MD NAGUIB A. SAMAAN, MD MICHAEL IBAÑES and STRATON HILL J.R., MD. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A review of the 84 cases spindle and giant cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 41: 2.267. Vol. 47. 1978
- 6-5) ACKERMAN - ROSAI *Tiroides. Patología Quirúrgica. 6a. Edición 1983. 361-387*
- 6-6) S.L. ROBBINS, RS - COTRAN. *Patología estructural y funcional. 2a. edición. 1984.*
- 6-7) PHILIP RUBIN, RICHARD, F. BAKEMEIER, OMAR M. SALAZR and HERNAN CASTROVITA. *Oncología clínica. Cancer de las glándulas tiroides. endócrinas. 24: 309-316.*
- 6-8) SHIELDS WARREN, MD and WILLIAN A. MEISSNER. *Tumors of the thyroid gland. Armed Forces institute of pathology.*

Cáncer gástrico

Francisco ENDARA, Silvia BERTOLA, Marcelo VILLAFANE y Daniel ALLENDE

Servicios de Cirugía General y Gastroenterología Hospital Privado

RESUMEN

Se estudian las historias de 31 pacientes con cáncer gástrico, atendidos en el Hospital Privado. Se consideran diversas características de las mismas. Se concluye que la mayoría de los pacientes llegan al tratamiento en la etapa incurable; que los antecedentes tóxicos (alcohol y tabaco) y de neoplasia familiar, integran en proporción significativa los grupos de riesgo; que la endoscopia "agresiva" en todo paciente de más de 35 años de edad, con síntomas digestivos altos, está justificada y constituye el método más eficaz para el diagnóstico oportuno.

El cáncer gástrico es una entidad patológica con alta tasa de mortalidad. La causa de ésta obedecería a varios motivos. El diagnóstico tardío y el tratamiento quirúrgico como única posibilidad terapéutica, serían importantes.

El objetivo de esta revisión es intentar determinar grupos de riesgo, y analizar los factores y características de la serie, para identificar causas de los resultados obtenidos.

MATERIAL Y METODOS

Se revisan 31 historias de cáncer gástrico, consignando edad y sexo, antecedentes tóxicos, antecedentes familiares y personales, cirugía previa, síntomas, tratamiento quirúrgico y hallazgos patológicos.

RESULTADOS

Sexo

De los 31 pacientes, 15 fueron mujeres y 16 hombres.

Edad

La edad promedio del grupo fue 60 años, con límites de 37 a 76 años; para las mujeres fue de 57 (límites 37 y 76 años) y para los hombres, 63 años (límites 37 y 75 años).

Antecedentes tóxicos

Cigarrillos (> 10/día) 16/31
 hombres 11/16
 mujeres 5/16

Alcohol (> 500 cm³/día) 12/31
 hombres 7/12
 mujeres 5/12
 hombres 10/2C

Infusiones 20/31
 (café - mate - té)
 mujeres 10/20

La ingestión crónica de medicamentos (p. ej.: ácido acetil salicílico), no fue registrada.

Antecedentes de neoplasia familiar

ca. mama	4	ca. hepático	1
ca. gástrico	3	ca. piel	1
12/31 ca. esofágico	2	ca. recto	1
ca. pulmón	2	ca. útero	1
ca. pancreático	2		

Antecedentes enfermedad digestiva previa

úlcera gástrica	6
colecistitis lit.	4
15/31 hepatitis	2
divercolitis	2
úlcera duodenal	1

Antecedentes quirúrgicos

apendicectomía 7 nefrectomía (ca.) 1

	colecistectomía	7	safecnetomía	1
29/31	hemorroidec- tomía	3	tiroidectomía	1
	gastrectomía	2	hernioplastia	1
	cesárea	2	vagotomía +	
	histerectomía	2	piloroplastia	1
			prostatectomía	1

Síntomas

dolor . . .	16/31	
dispepsia	13/31	
pérdida de peso . . .	12/31	El tiempo promedio de evolución de los síntomas fue de 7,9 meses con límites de 1 a 48 meses.
disfagia . . .	12/31	
anorexia . . .	3/31	
melena . . .	2/31	
hemorragia severa . . .	1/31	

Tratamiento quirúrgico

28 pacientes fueron operables y 3, inoperables.

Las operaciones fueron:

- 1) En 17 resecables: 10 gastrectomías subtotales + Braun; 3 esofagogastrectomías; 3 gastrectomías totales; 1 gastrectomía subtotal B1.
- 2) En 11 irresecables: 9 laparotomías exploradoras con biopsia; 2 gastroenteroanastomosis.

De los 17 resecados, se hizo cirugía curativa en 3 pacientes:

EDAD	EVOLUCION	SEGUIMIENTO
1 49 años	6 meses	4 años
2 55 años	5 meses	4 años
3 60 años	3 años	7 años

Los tres enfermos están sin lesión aparente en la actualidad.

Anatomía patológica

Adenocarcinoma bien diferenciado superficial	3
Adenocarcinoma indiferenciado	4
Adenocarcinoma moderadamente indiferenciado	4
Adenocarcinoma metastásico	18
Linitis plástica	2

Endoscopia

El diagnóstico de cáncer fue confirmado por endoscopia, en todos los casos. Sin embargo, de los 15 pacientes con antecedentes de patología digestiva previa, solamente 5 fueron examinados endoscópicamente.

COMENTARIO

El estudio de esta serie muestra algunos

datos a tomar en cuenta:

1) Aunque la edad promedio es de alrededor de los 60 años para ambos sexos, hay pacientes menores de 40 años de edad.

2) El uso de sustancias tóxicas (alcohol, cigarrillo), o el hábito de beber infusiones calientes, aparece en más de la mitad de los enfermos. Un artículo reciente sugiere un riesgo aumentado de padecer cáncer gástrico en consumidores de vino tinto y cigarrillos en Francia (1).

3) Más de un tercio de los pacientes, registraban antecedentes de neoplasia familiar. Sin lugar a dudas, esta observación como las anteriores, no tienen valor como hechos aislados. Sin embargo, tienen significación para componer un cuadro de factores de riesgo.

4) La sintomatología es vaga, inespecífica y de evolución prolongada. La serie muestra enfermos que han sido operados y asistidos por otras patologías (15 de ellos con enfermedad digestiva), en los cuales no se profundizó el examen (solamente 5 fueron estudiados con endoscopia). Los tres pacientes con cirugía aparentemente curativa (cánceres superficiales) demuestran la poca agresividad de la neoplasia y la lentitud clínica y evolutiva de la misma. Esto se confirma por un estudio de la Universidad de Virginia, que demuestra la diferencia significativa de la evolución sintomática del cáncer superficial comparada a la del cáncer gástrico avanzado (2). Estos pacientes tienen sin embargo, la posibilidad de desarrollar cáncer en el muñón, como ocurre en un porcentaje variable de gastrectomizados, después de los diez años (3). En estudios de seguimiento prolongado, se confirma que 2/3 de pacientes detectados por examen masivo, curaron la enfermedad (4). En Osaka, Japón, 3,6 millones de personas fueron examinadas hasta 1978; la tasa de sobrevida del cáncer gástrico aumentó del 10o/o al 45o/o, entre 1960 y 1980 (5). El mejoramiento de los resultados requiere una indicación frecuente de la endoscopia en pacientes con síntomas gastrointestinales altos y la intervención quirúrgica temprana y "agresiva" (6).

Es importante la estadificación preoperatoria adecuada de la neoplasia para valorar la extensión del tumor, la localización del mismo, infiltración local y diseminación. Estos datos no siempre estuvieron presentes, y son imprescindibles para la táctica quirúrgica. La tomografía computada ha sido sugerida como alternativa para determinar

el estadio y la resecabilidad del cáncer gástrico, previa a la celiotomía, pero no reemplaza a ésta (7).

Proporcionalmente considerados, diversos estudios coinciden con la serie en la significación de la diferencia de supervivencia global del cáncer superficial (100% a 5 años) con el cáncer avanzado (15% a 5 años). Este último dato de acuerdo a la estimación Kaplan-Meier (8, 9, 10).

Puede concluirse, que pacientes de ambos sexos, mayores de 35 años, con síntomas digestivos altos, con o sin enfermedad digestiva conocida, con antecedentes de neoplasia familiar y hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), deben ser estudiados "agresivamente" para investigar el cáncer gástrico y en caso de detectarlo, proceder a la estadificación y al tratamiento quirúrgico completo.

SUMMARY

The records of 31 patients with gastric cancer assisted at the Hospital Privado, were reviewed. Various parameters were considered and discussed. It was concluded that most of the patients were incurable; that toxic antecedents (alcohol & tobacco) and family cancer were frequent in risk groups; that "aggressive" endoscopy is justified in every patient older than 35 years of age with digestive symptoms and that endoscopy is the best diagnostic method.

BIBLIOGRAFIA

- 1) HOEY J.; MONTRENAY, LAMBERT R. Wine and Tobacco: Risk factors for gastric cancer in France. *Am. J. Epidemiology*; 113: 668, 1981
- 2) KATHARINE J. CARTER; HUGH SCHAFFNER, W.P. RITCHER Jr.: Early gastric cancer. *Ann. Surgery* 199: 604-609, 1984
- 3) J.T. DIEHL, R. HERMANN, A.M. COOPERMAN, S.O. HOERR: Gastric Carcinoma - A ten year review. *Ann. Surgery*, 198, 1987.
- 4) HIDEO YAMAZAKI; AKIRA OSHIMA; et al.: A long term follow-up study of patients with gastric cancer detected by mass screening. *Cancer* 63: 613-617, 1989.
- 5) WALTER E. LONGO; KARL A. ZUCKER, et al.: Role of endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer. *Arch. Surg.* 122: 292-295, 1987.
- 6) WILLIAM SCOTT, Jr.; BENTON ADKINS, Jr.; JOHN L. SAWYERS: Results of an aggressive surgical approach to gastric carcinoma during a twenty-three-year period. *Surgery* 1985; 97: 55-59.
- 7) ALLEN O. COOK; BARRY A. LEVINE; et al.: Evaluation of gastric carcinoma. *Arch. Surg.* 1986; 121: 603-606.
- 8) MACHADO G.; DAVIS JD; TUDWAY A, et al: Superficial carcinoma of the stomach. *Br. Med. J.* 1976; 2: 77-79.
- 9) PAULINO F.; ROSELLI, A.: Early gastric cancer: Report of twenty five cases. *Surgery* 1979; 85: 172-176.
- 10) GREEN PH; O'TOOLE KM; WEINBERG LM; GOLDFARD JP: Early gastric cancer *Gastroenterology* 1981; 81: 247 - 256.

Revisión

Lípidos y aterosclerosis: ¿Causa o efecto? ⁽¹⁾

Alberto Achával (2)

El término hipótesis, derivado de las palabras griegas "hupo" (debajo), y "tithenai" (colocar), ha sido definido como "una presunción utilizada como base para la acción" y como "una afirmación sujeta a verificación o prueba". Durante décadas muchos han presumido que existe una relación causal entre ciertos desórdenes metabólicos de los lípidos plasmáticos y el desarrollo de aterosclerosis precoz o severa. Durante décadas algunos han afirmado que dicha relación existe.

Es oportuno, por lo tanto, examinar el origen, evolución y estado actual de la evidencia que ha sido esgrimida como verificación o prueba de tales presunciones y afirmaciones a las que me referiré de ahora en adelante simplemente como "la hipótesis".

En su forma primitiva, vigente durante muchos años, la hipótesis postulaba que la aterosclerosis es causada por el depósito de grasas sanguíneas sobre el interior de las arterias; un exceso de las primeras explicaría las formas precoces o severas de la enfermedad. Un enunciado moderno de la misma podría ser el siguiente: "La evidencia que la apoya proviene de los resultados concordantes de un gran número de investigaciones genéticas, experimentales, epidemiológicas y de otras en que se trató de modificar la historia natural de la enfermedad por medio de procedimientos terapéuticos. Tales resultados establecen, más allá de toda duda razonable, una relación de causa a efecto entre dichos trastornos metabólicos y la aterosclerosis. Al mismo tiempo, es igualmente claro que los primeros no son la única causa de la enfermedad. La hipertensión arterial, el tabaquismo, la obesidad, y otras aberraciones pueden también causar-la" (1).

Veamos ahora cómo se originó y cómo evolucionó. Si bien la aterosclerosis se convirtió en un problema médico y social grave recién en el siglo XX, ha de haber afectado al hombre desde épocas remotas. Ruffer estudió las arterias de momias egipcias del período comprendido entre la 18a. y la 27a. dinastías (1600 aC a 500 dC), encontrando con frecuencia calcificaciones de la media y placas ulceradas de la íntima (2). A pesar de ello, no se conocen descripciones de arteriopatías hasta el siglo XVI, cuando Fallopius (1575) describió la "naturaleza ósea" de ciertas arterias. Recién en el siglo XVIII Crell (1740) hizo notar la "naturaleza pul-tácea" de algunas lesiones, que consideró secuelas de inflamaciones purulentas. Poco después Von Haller (1755) las denominó "ateromas", término utilizado en la antigüedad por autores griegos para designar una acumulación de material amorfo semi-sólido (3). No se encuentra en la literatura otros aportes significativos hasta el siglo XIX, cuando se publicaron magistrales descripciones de la patología arterial.

Carl Rokitsansky (1852) opinó que el ateroma era causado por el depósito de sustancias provenientes de la sangre y "en especial fibrina" como consecuencia de "una

(1) *Texto de la conferencia dictada durante la 1ra. Reunión Internacional de Terapéutica y Farmacoterapia Cardiovascular Buenos Aires, 13 al 17 de abril de 1989.*

(2) *Jefe de la Sección de Angiología, Hospital Privado, Naciones Unidas 346. Córdoba 5016, Argentina.*

forma particular de discrasia de naturaleza desconocida" (4). Se puede aceptar éste como el primer enunciado formal de la hipótesis trombogénica de la aterosclerosis. Otros patólogos, y en especial Virchow (1858) se opusieron a este concepto, considerando que la enfermedad era debida a una inflamación primaria de la íntima, a la que llamó "endarteritis chronica deformans sive nodosa" (5). Su discípulo Rindfleisch (1872), elaboró esta teoría e hizo notar claramente la influencia de factores mecánicos que debían ser responsables por la localización de lesiones en convexidades, ramificaciones y bifurcaciones (6). Es probable que los autores citados no hayan separado claramente enfermedades inflamatorias como la aortitis luética de las degenerativas como la esclerosis de Mönckeberg o la aterosclerosis, lo que justificaría tales diferencias de criterio. Recién en 1876 Welch distinguió unas de otras y reconoció la relación entre inflamaciones crónicas de la pared arterial y el desarrollo de aneurismas de la aorta torácica (7). Se atribuye a Marchand el primer enunciado formal, en 1904, de la teoría que explica el desarrollo del ateroma por filtración de lípidos sanguíneos, "en especial colesterol" (8). Así nació la hipótesis que tantas polémicas ha causado hasta nuestros días.

El colesterol no era un extraño para los científicos del siglo XIX, ya que fue cristalizado a partir de cálculos biliares en 1789, e intensivamente estudiado durante las décadas siguientes (9). Pero recién en la segunda década de nuestro siglo tuvieron lugar los geniales experimentos de Anitschkow y Chalutow, quienes produjeron lesiones de la íntima en conejos administrándoles colesterol (10). Es cierto que estos animales padecían una verdadera tesaurismosis de colesterol, con lesiones arteriales en nada parecidas a las humanas. Pero en años siguientes numerosos investigadores han demostrado que la administración intermitente o crónica de cantidades menores de esta grasa, tanto a conejos como a perros y simios, puede producir una enfermedad arterial indistinguible de la humana y con todas las complicaciones (11). Quedó así firmemente asentado el apoyo experimental de la hipótesis que nos ocupa.

La evidencia epidemiológica en favor de la misma se acumuló lentamente al principio, explosivamente después. Davis y col. demostraron en 1937 que el colesterol sérico de pacientes con angina de pecho, era más elevado que el de los controles, mientras que Mo-

rison y col. reconocieron en 1948 una tendencia similar en sobrevivientes de infartos de miocardio (12, 13). La escasa evidencia hasta entonces disponible fue magistralmente resumida por Page en 1954, lectura obligada para quienes estén interesados en la evolución de nuestros conocimientos acerca de enfermedades vasculares (14).

Se debió esperar muchos años antes de contar con datos epidemiológicos incontrovertibles, derivados de estudios prospectivos, de los que citaré los más importantes. El International Atherosclerosis Project permitió cuantificar la extensión de la aterosclerosis aórtica y coronaria en más de 31.000 personas fallecidas en 15 ciudades distribuidas en todo el planeta, e investigar la relación de las mismas con la ingesta de colesterol y de grasas saturadas (15, 16). En 1970 se publicaron los resultados de la observación de 11.000 hombres de 7 países seguidos hasta completar 64.000 años-hombre de control (17). Pero los estudios que mejor documentan la asociación entre la hipercolesteremia y la aterosclerosis son: a) El de Framingham, que siguió 4.374 sujetos durante 30 años (18). b) El National Pooling Project que reunió los datos de los seis estudios prospectivos más importantes llevados a cabo en los Estados Unidos: Albany Civil Servants, Chicago People's Gas Company, Chicago Western Electric Company, Framingham Community, Los Angeles Civil Servants y Minneapolis-Saint Paul Business Men. Los resultados del Pooling Project se empezaron a publicar en 1963 y el informe final data de 1978 (19). c) El Multiple Risk Factor Intervention Study que siguió durante seis años los 356.222 hombres inicialmente considerados candidatos para la faz activa del proyecto (20). Vega y Grundy publicaron en 1987, un excelente comentario sobre los resultados de los estudios citados (21).

De estas y otras investigaciones se puede concluir que el riesgo de padecer aterosclerosis se incrementa proporcionalmente a la concentración de colesterol plasmático a través de un amplio rango de ésta. La relación es lineal pero curvilínea porque el incremento de riesgo es mayor a medida que la concentración de colesterol aumenta. Si el riesgo inherente a una concentración de 200 mg/dl fuera 1, los relacionados con concentraciones de 250 y 300 mg/dl serían 2 y 4 respectivamente.

Es necesario recordar que la interpretación de buena parte de la evidencia clínica.

experimental y epidemiológica acumulada durante la primera mitad del siglo se vio dificultada por la insuficiencia de los conocimientos disponibles acerca del metabolismo intermedio de los lípidos presentes en los fluidos circulantes. Las lipoproteínas fueron fraccionadas e identificadas antes de 1954, pero la difusión de los conocimientos adquiridos por investigadores básicos tuvo lugar más de 10 años después, gracias al magnífico trabajo de sistematización realizado por Fredrickson, Levy y Less en el NIH (22). La nomenclatura propuesta por ellos fue internacionalmente aceptada, haciendo posible que investigadores de los más diversos orígenes hablaran el mismo idioma y pudieran compartir sus experiencias (23).

Durante los 20 años siguientes numerosos estudios básicos y clínicos echaron luz sobre muchos de los misterios del metabolismo normal y patológico de las lipoproteínas y sobre la relación de estas con la pared vascular (24). Entre ellos descuellan los de Goldstein y Brown acerca de los receptores celulares para las lipoproteínas de baja densidad, por los cuales merecieron el Premio Nobel de Medicina en 1985 (25, 26).

¿Cuál debe ser la interpretación de la evidencia epidemiológica, segundo pilar donde se apoya la citada hipótesis? Se puede decir que perturbaciones de las lipoproteínas plasmáticas se encuentran asociadas con la prevalencia y con la severidad de la aterosclerosis de una manera íntima, difícilmente atribuible al azar. Sin embargo, se debe reconocer que una asociación, por estrecha que sea, no establece por sí sola una relación de causa a efecto. Ya que los experimentos realizados en animales no pueden ser libremente extrapolados al ser humano, y ya que no se puede producir a voluntad la enfermedad en este último, fue necesario encontrar otros argumentos para demostrar la validez de la hipótesis, que podían provenir solamente de una eficaz prevención y tratamiento de la aterosclerosis a través del tratamiento dietético y/o farmacológico de las hiperlipoproteinemias.

Entre los primeros estudios de prevención primaria de la aterosclerosis por medio de dietas se puede mencionar: a) El de la Administración de Veteranos de Los Angeles (27). b) El de los hospitales psiquiátricos finlandeses (28). c) El del "Club Anti-Coronario" de Nueva York (29). Sus resultados parecieron establecer una tendencia favorable, pero no fueron definitivos, quizás por el escaso número de sujetos estudia-

dos. En años posteriores siguieron apareciendo resultados similares, pero no llegaron a demostrar fehacientemente, qué manipulaciones pueden prevenir el desarrollo de la enfermedad arterial (30-32).

Mientras tanto, en el National Heart, Lung and Blood Institute se planeaba la investigación que debía despejar toda duda. Fue precedida por un estudio de factibilidad, orientado a demostrar que una muestra significativa de la población podía ser inducida a cambiar sus hábitos alimenticios hasta reducir substancialmente la colesteroemia. Los resultados, publicados en 1988, parecieron favorables: en los mil sujetos estudiados la concentración de colesterol se redujo modesta pero significativamente (33). Sin embargo, el estudio planeado nunca se llevó a cabo, porque el costo, estimado en 1971, oscilaba entre 500 y 1.000 millones de dólares, cifra que hoy sería varias veces mayor (34).

La mayoría de las publicaciones aparecidas entre 1960 y 1975 favorecían la citada hipótesis sin examinar críticamente la evidencia disponible. Pero entre 1975 y 1979 varios autores, de reconocido prestigio, emitieron opiniones adversas (35 - 38). La reacción de los creyentes no se hizo esperar, generándose una polémica que todavía perdura (39 - 41). Tal discrepancia de opiniones hizo aún más necesario llevar a cabo un experimento que fuera universalmente convincente. Para que tal experimento fuere practicable, se debía inducir en el grupo tratado una reducción de la colesteroemia muy superior a la producida por medio de manipulaciones dietéticas. La respuesta obvia era la utilización de alguna droga. Se decidió en contra de las drogas que son absorbidas y ejercen su efecto en la intimidad de los tejidos. Tal decisión fue probablemente influida por la multiplicidad de efectos metabólicos potenciales de las drogas absorbibles, y por sus efectos secundarios indeseables, ya documentados por el Coronary Drug Project, y particularmente por la investigación del clofibrato conducida por la Organización Mundial de la Salud, de resultados tan inesperados como calamitosos (42: a, b, c, d, e, f, 43). Los investigadores de NHLBI se inclinaron por la colestiramina, resina no absorbible que interfiere con el circuito enterohepático de los ácidos biliares, y causa una reducción secundaria del colesterol plasmático. El diseño y la implementación de esta investigación fueron publicados

en 1979 (44). Es de interés notar las condiciones allí especificadas para considerar significativos los resultados: se debía obtener un valor de "p" menor de 0,01 en los tests estadísticos a utilizarse. Los resultados fueron publicados en 1984 (45: I, II). El estudio de 3.806 hombres hipercolesterémicos de mediana edad durante un promedio de 7,4 años, demostró que el grupo tratado sufrió una incidencia acumulativa de infarto no fatal y/o muerte por enfermedad coronaria de 7,0/o versus 8,6/o del grupo control. La diferencia de sólo 1,6/o - 18,6/o de 8,6/o - fue significativamente con una "p" menor de 0,05 en un test estadístico de una cola, que no es el habitual para tales comparaciones. Se ha dicho que si los datos hubieran sido analizados de acuerdo con los criterios especificados al diseñarse el estudio, o de acuerdo con los criterios habituales —"p" menor de 0,05 en un test de dos colas— los resultados hubieran debido ser calificados como insignificantes (46). A pesar de ello, fueron aclamados como la demostración definitiva de la hipótesis. Los presuntos beneficios obtenidos en hombres hipercolesterémicos de mediana edad por medio de la colestiramina fueron extrapolados al otro sexo, a todas las edades, a la prevención primaria por medio de dietas, y lo que es peor, a otras drogas, como sucedió en nuestro país. En medio de tanto entusiasmo se perdió de vista que se debía tratar 200 hombres durante más de siete años con 24 gramos diarios de colestiramina para evitar 3 infartos no fatales o muertes por enfermedad coronaria, sin modificación alguna de la mortalidad global. A favor de la colestiramina se debe decir que, cuando fue eficaz, la reducción en la concentración del colesterol de LDL se asoció con una menor incidencia de enfermedad coronaria; ésta se redujo a la mitad cuando la citada concentración cayó en una tercera parte (45, II).

Desde hace más de dos décadas se sabe que aún lesiones ateroscleróticas avanzadas y complicadas, inducidas en animales, pueden mejorar cuando la hipercolesteremia desaparece, pero ello no constituye una demostración de que lo mismo puede ocurrir en el ser humano (11). Con el fin de demostrar que la aterosclerosis humana mejora, o por lo menos progresa más lentamente con el tratamiento intensivo de las hiperlipoproteinemias, se recurrió a procedimientos angiográficos reiterados. Hasta 1984 la evidencia acumulada por medio

de estos métodos distaba de ser convincente (47). Se publicaron entonces los resultados del estudio de intervención con colestiramina en 116 hombres hipercolesterémicos que fueron sometidos a dos coronariografías con un intervalo medio de cinco años entre una y otra (48). El número de sujetos fue insuficiente, y no se pudo llegar a conclusiones definitivas, pero los resultados sugirieron que el tratamiento retardó la progresión de la enfermedad coronaria. Se pudo reconocer una relación inversa significativa entre la progresión de la enfermedad y el cociente HDL/LDL. Así como en el estudio de las Lipid Research Clinics, los pacientes cuyos lípidos mostraron mayores reducciones, fueron los más beneficiados por el tratamiento (45, 49). Recién en 1987 se publicó una investigación que demostró claramente, por métodos angiográficos, el efecto beneficioso de una combinación de dieta, ácido nicotínico y una resina (colestipol) (50). Conviene recordar que el ácido nicotínico es la única droga que, además de ser eficaz en la prevención secundaria del infarto de miocardio, reduce la mortalidad global (51, 52).

Para considerar los resultados de estudios angiográficos con adecuada perspectiva, se debe tener en cuenta que tales métodos han sido criticados, negándoseles la capacidad de detectar con precisión la evolución de lesiones ateroscleróticas (53). El método de elección para tal fin probablemente sea la ecografía de alta resolución con velocimetría simultánea por Doppler de onda pulsada (duplex scanning), que permite no sólo evaluar el tamaño y la estructura interna de las lesiones, sino también la repercusión hemodinámica.

Ya en 1984 la American Heart Association publicó un documento en el que se citaba —entre otros— el estudio de las Lipid Research Clinics como argumento válido para proponer cambios sustanciales en la dieta de toda la población (54, 45). Fue seguido por la Consensus Conference de 1985 cuyos resultados fueron publicados con el título "Reduciendo el colesterol sanguíneo para prevenir la enfermedad cardíaca" (1). Sus recomendaciones más importantes fueron: 1) Toda persona mayor de dos años debe modificar su dieta. 2) Los sujetos cuyo colesterol plasmático esté comprendido entre los percentilos 75 y 90 para su estrato etario deben ser tratados con dietas. 3) Quienes estén por encima del percentilo 90 deben recibir drogas. 4) Pacientes con enfermedad

arterial establecida deben ser tratados intensivamente, con dietas y drogas, criterio que también podría aplicarse a personas de edad avanzada. No pasó mucho tiempo sin que tales recomendaciones fueran criticadas por calificados autores, quienes argumentaron que la evidencia disponible no las justificaba (55-57). La profesión médica tampoco respondió con entusiasmo, como quedó demostrado en una encuesta conducida por el National Heart, Lung and Blood Institute en 1986: La mitad de los médicos entrevistados no prescribía tratamiento dietético para pacientes cuyas concentraciones de colesterol estaban moderadamente elevadas, y las tres cuartas partes no prescribían drogas para quienes quedaban en categoría de alto riesgo después de ser tratados con dietas.

A fines de 1987 se publicaron los resultados del estudio de Helsinki, en el que se utilizó gemfibrozil para la prevención primaria de la enfermedad coronaria en 4.000 hombres hiperlipidémicos de mediana edad que fueron seguidos durante cinco años. Los infartos de miocardio (letales o no) sumados a las "muertes cardíacas" se redujeron en 34o/o ("p" menor de 0,02 en un test de dos colas). Entre el 3er. y 5to. año la reducción fue del 50o/o, y en el 5to. año, del 66o/o. Tales resultados pueden ser calificados de espectaculares y no han sido igualados hasta ahora (58). Pueden ser atribuidos al efecto de la droga sobre el metabolismo de las lipoproteínas, cuyo resultado fue un descenso en la concentración de triglicéridos y del colesterol de LDL (reducciones de 43 y 10o/o respectivamente) y un incremento de 10o/o en la concentración del colesterol de HDL. La mortalidad total no fue afectada en el grupo tratado, por una mayor incidencia de hemorragias encefálicas, muertes violentas, accidentes y suicidios.

Conviene recordar que lo mismo ocurrió en el grupo tratado con colestiramina en el estudio de las Lipid Research Clinics, lo que debe ser objeto de profunda reflexión (45).

Casi simultáneamente el National Heart, Lung and Blood Institute convocó un panel de expertos cuyas conclusiones fueron dadas a publicidad en octubre de 1987 y publicadas tres meses después (59). Se recomendó lanzar una campaña educativa dirigida tanto al público en general como a los profesionales de la salud, medios masivos de comunicación, organizaciones intermedias y a la industria proveedora de alimentos, con el fin de garantizar que las sugerencias del panel fueran implementadas. Ellas difieren de las del Con-

sensus Conference de 1985 en algunos aspectos (1): a) Están dirigidas a personas mayores de 20 años solamente, esperándose que en el futuro se den normas para los menores de esta edad. b) Se recomienda que toda persona mayor de 20 años debe conocer su concentración de colesterol plasmático. c) No se acepta que dicha concentración pueda aumentar con la edad, ya que los límites fijados para iniciar tratamientos dietéticos o farmacológicos son los mismos para todos los estratos etarios. d) Las decisiones terapéuticas se basan sobre la concentración del colesterol de LDL. e) El tratamiento se hace más estricto en pacientes portadores de aterosclerosis precoz —sintomática o no— o de más de dos factores de riesgo. f) Entre los factores de riesgo se incluye —además de los universalmente aceptados— una historia familiar de enfermedad vascular precoz, el ser varón, la obesidad patológica, y una baja concentración del colesterol de HDL. Se pone mucho énfasis sobre una agresiva corrección de todos los factores de riesgo que puedan ser tratados.

Muy poco tiempo después aparecieron las primeras críticas. En enero de 1988 un editorial de los Mayo Clinic Proceedings, señalaba que (60): 1) Las cifras dadas como límites deseables para el colesterol sérico no están respaldadas por evidencia incontrovertible. 2) La inversión de recursos económicos y de tiempo profesional requeridos por la implementación de las recomendaciones del panel las hace impracticables. Si se considera que personas con un colesterol sérico superior a 240 mg/dl requirieran análisis reiterados y atención médica meticulosa, quedarían incluidos en esta categoría: a) La cuarta parte de la población adulta. b) Un tercio de los hombres y la mitad de las mujeres mayores de 55 años. 3) Existe una significativa variabilidad biológica que pone en duda el significado de determinaciones aisladas.

Conviene enfatizar este aspecto del problema, al que en general se presta poca atención. Aun en laboratorios cuidadosamente controlados el coeficiente de variación oscila entre el 5 y el 10o/o, lo que equivale a decir que los resultados de un mismo sujeto pueden variar de día a día entre 198 mg/dl (sin riesgo) y 242 mg/dl (riesgo elevado). Tal diferencia, que representa una variación en menos y más 10o/o con respecto a una media de 220 mg/dl puede ser debida solamente a factores biológicos (61). Se afirma que sería ilusorio supo-

ner que una sola determinación refleja el valor real, y que serían necesarias cinco de ellas para reducir el coeficiente de variación a menos de 5o/o (62). A la variabilidad biológica se deben añadir los errores cometidos en la medición del colesterol sérico. En 1985 el College of American Pathologists llevó a cabo un estudio en el que participaron —por invitación— 5.000 laboratorios considerados como “de primera línea”. Solamente el 53o/o de ellos proporcionaron resultados dentro de $\pm 5\text{o/o}$ del valor real; el 85o/o estuvo dentro de $\pm 10\text{o/o}$ y el 15o/o de ellos produjo resultados “inaceptables” (62). La situación probablemente empeore antes de mejorar, por la proliferación de instrumentos que estiman el colesterol sanguíneo en sangre capilar utilizando tiras impregnadas

con los reactivos; su precisión no ha sido todavía evaluada en gran escala, pero sospecho que será menor que la de los métodos convencionales. Si a la variabilidad biológica se agregan los errores de medición, es fácil advertir cómo la implementación de las recomendaciones del Expert Panel, que requieren la estratificación de la población adulta en categorías que difieren en pocos miligramos por decilitro, puede llegar a presentar dificultades insalvables. Sospecho que en la Argentina la situación es mucho peor que en los Estados Unidos, sin disponer de evidencia sólida al respecto.

Es conveniente examinar lo que se conoce sobre la realidad de nuestro país a la luz de esta revisión acerca de la relación entre lípidos y enfermedades arteriales. La cardio-

TABLA I
PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO EN UNA POBLACION DE LA PROVINCIA DE CORDOBA Y EN EL AREA RURAL ADYACENTE

FACTORES DE RIESGO	Area Urbana (N 32)	Area Rural (N 98)
I) Tabaquismo (1).....	33o/o	27o/o
II) Obesidad (2).....	52o/o	57o/o
III) Hipertensión (3).....	34o/o	19o/o
IV) Trastornos metabólicos (4)		
A) Colesterol total		
< 200.....	34o/o	38o/o
200 - 240.....	28o/o	22o/o
> 240.....	38o/o	35o/o
B) Colesterol de LDL		
< 130.....	41o/o	36o/o
130 - 160.....	31o/o	24o/o
> 160.....	28o/o	40o/o
C) Colesterol de HDL		
< 30.....	6o/o	1o/o
< 40.....	25o/o	20o/o
D) Triglicéridos		
> 250.....	22o/o	17o/o
E) Glucemia post prandial		
> 180.....	16o/o	11o/o
F) Indice de Aterogénesis (5)		
> 3.1.....	66o/o	62o/o

- (1): Más de diez cigarrillos por día
- (2): Indice de masa corporal > 26.7
- (3): P.A. Sistólica > 160 y/o P.A. Diastólica > 90 mmHg
- (4): Las cifras dadas son mg/dl
- (5): Col. Total - Col. HDL/Col. HDL

patía coronaria es la primera causa de muerte en la Argentina, y su prevalencia es una de las más altas del mundo tanto en hombres (604/100.000) como en mujeres (155/100.000). Ello está asociado con una elevada prevalencia de factores de riesgo (63-67). Los estudios citados fueron llevados a cabo solamente en grandes ciudades por lo que creímos oportuno explorar prospectivamente la población de un pequeño centro urbano y de su área rural adyacente situados en la provincia de Córdoba (68). Los resultados, mostrados en la Tabla 1, configuran un panorama realmente ominoso para la población estudiada y deben constituir un estridente llamado de atención, tanto para la profesión médica como para las autoridades sanitarias.

Concluyendo, ¿qué sabemos hoy a ciencia cierta acerca del tema que nos ha ocupado?: 1) Que la evidencia epidemiológica, poderosamente sugestiva eso sí, no puede probar una relación de causa a efecto entre dislipoproteinemias y aterosclerosis. 2) Que la evidencia experimental no puede ser extrapolada al ser humano. 3) Que nadie ha prevenido y mucho menos mejorado la aterosclerosis por medio de manipulaciones dietéticas. 4) Que el efecto beneficioso de drogas absorbibles, documentado hoy solamente para el ácido nicotínico y para el gemfibrozil, ha sido demostrado por experimentos farmacológicos de enorme valor para la terapéutica pero de muy limitado significado para la elucidación de la fisiopatogenia de la enfermedad. 5) Que el efecto beneficioso de drogas no absorbibles (resinas) ha sido discutido, pero constituye la evidencia más sólida que involucra a las dislipoproteinemias en la patogénesis de la aterosclerosis. 6) Que parece haberse documentado una tendencia favorable a la estabilización de las lesiones y quizás a su regresión por medio de combinaciones de drogas absorbibles y no absorbibles, pero los métodos utilizados —arteriografías reiteradas— no ofrecen las garantías necesarias.

Pero es preciso reconocer que al integrar la evidencia disponible surge un conjunto convincente, que no puede ser ignorado. No han de pasar muchos años antes de que las hipótesis cedan su lugar a hechos demostrados. Y entonces, quienes ocupen nuestro lugar quizás sonrían con algo de piedad al pensar en quienes dudaron tanto.

BIBLIOGRAFIA

La extensa bibliografía de esta Revisión no ha sido incluida en la publicación. El lector interesado puede solicitarla por carta, y le será remitida sin cargo.