

ISSN 0326 - 7474



experiencia médica

Volumen XIII - Nro. 2

Julio - Diciembre 1995

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

Naciones Unidas 346
Barrio Parque Vélez Sársfield
5016 Córdoba
Tel.: 688200 - Fax: 688272

Impresa en OFFSET NIS
La Rioja 2142-Tele/Fax:
806346/808885-5000 Córdoba

Registro Nacional de la
Propiedad Intelectual N° 12981

*Se autoriza la reproducción,
Total o parcial, citando la fuente.*

Editor Responsable

Dr. Domingo Babini

Comité Editor

Dr. Eduardo Cuestas

Dr. Roberto Madoery

Dr. Ricardo Yofre

Consejo de Redacción

Dra. Teresita de Alvarelos

Dr. Tomás Caeiro

Dra. Norma Canals de Cohen

Dr. Héctor Eynard

Dr. Juan José García

Dr. Joaquín Kohn

Dr. Pablo Massari

Dr. Gustavo Muíño

INDICE

EDITORIAL

- La eutanasia desde la bioética: Una reflexión

Dr. José Manuel Torres

Página 4

TRABAJOS ORIGINALES

- Recién nacidos pequeños para la edad gestacional (RNPEG)
Evaluación de nuestra experiencia de mas de nueve años.

*Dr. Luis Alfonso, Dr. Marcos Sempronio, Dr. Alejandro Peironé
y Dr. Eduardo Cuestas.*

Página 6

TRABAJOS DE ACTUALIZACION

- Utilidad de la Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
En el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar.

*Dr. Constancia Giraudo, Bioq. Susana Albano, Bioq. Valeria Mas
y Dra. Teresita de Alvarelos.*

Página 11

- Nutrición enteral

Dr. Enrique Romero

Página 14

TRABAJOS DE REVISION

- Hemostasia y enfermedades malignas

Dra. Gilda Scaliter

Página 19

REUNION ANATOMO CLINICA

- Moderador: *Dr. Enrique Caeiro*

Encargado de la Revista: *Dra. Norma Canals*

Página 36

MISCELANEA

- Enfermo, paciente y cliente. Tres palabras canjeables

Dr. Tomás Caeiro

Página 40

INFORMACION

- Premios otorgados a trabajos realizados en el Hospital Privado
- Próximos eventos científicos
- Actividad docente del Hospital Privado

Páginas 42/43

Esta Revista está indizada en el Index Médico Latinoamericano

CONTENTS

EDITORIAL

- Euthanasia and Bioethics: A reflection
Dr. José Manuel Torres

Página 4

ORIGINAL PAPERS

- Small for the gestational age newborns
our nine years experience.
*Dr. Luis Alfonso, Dr. Marcos Sempronio, Dr. Alejandro
Peironé and Dr. Eduardo Cuestas*

Página 6

ACTUALIZATION PAPERS

- Utility of the polimerase chain reaction (PCR)
In the diagnosis of pulmonar y tuberculosis
*Dr. Constancio Giraudo, Bioq. Susana Albano, Bioq.
Valeria Mas and Dra. Teresita de Alvarellos.*

Página 11

- Enteral nutritional support
Dr. Enrique Romero

Página 14

REVISAL PAPERS

- Hemostasis and malignant diseases
Dra. Gilda Scaliter

Página 19

ANATOMO CLINICAL MEETING

- Moderator: *Dr. Enrique Caeiro*
In charge of the meeting: *Dra. Norma Canals*

Página 36

MISCELANEA

- Diseased, patient and customer.
Three exchanging words
Dr. Tomás F. Caeiro

Página 40

INFORMATION

- Cientific papers realized in the Private
Hospital. Rewarded
- Coming cientific events
- Teaching activity of the Private Hospital

Página 42/43



LA EUTANASIA DESDE LA BIOETICA: UNA REFLEXION. EUTANASIA: "EL DERECHO A MORIR"?

"Quedan autorizados para disponer cuanto sea necesario, a fin de que los enfermos considerados incurables, a tenor de los conocimientos actuales, se los pueda eliminar físicamente para poner fin a sus sufrimientos".

Adolf Hitler
Cancillería del Führer
Berlín 1939

La palabra "eutanasia", originariamente significaba "muerte buena y honorable". Actualmente se acepta que: Eutanasia es toda **acción u omisión que, por su naturaleza e intención, introduce en la persona un mecanismo de muerte distinto al que está en curso.** Ej.: un enfermo de cáncer al que se le inyecta potasio endovenoso y fallece. La muerte en este caso de eutanasia **activa** o directa es por un paro cardíaco y no tiene nada que ver con el cáncer. Otro ejemplo es el caso de un niño mogólico al que de manera pasiva, por **omisión**, no se lo alimenta. Esta omisión o medio negativo, introduce un mecanismo de muerte **distinto**, ya que el mogólico moriría de otra patología, pero no de inanición y deshidratación.

De lo expuesto se desprende que: la eutanasia se sitúa en el nivel de la metodología empleada y de las intenciones. El juicio ético de la eutanasia, así significada, es negativo y altamente reprochable. Se rechaza la eutanasia por ser un homicidio deliberado e intencional, que se alcanza aplicando medios mortales eficaces, ya sea por comisión

o por omisión.

La eutanasia es SIEMPRE un homicidio, por lo que es gravemente inmoral. No hay formas benignas o inocentes de eutanasia. La distinción entre eutanasia pasiva y activa, son imprecisiones que tratan de potabilizarla y hacerla aceptar, social, jurídica y médicamente.

A cinco años para llegar al tercer milenio, cada vez son más las voces que se alzan reclamando la legalización de la eutanasia como antes se legalizó el aborto.

Los motivos que llevan a este planteo son complejos y profundos. Hay una pérdida del "sentido de la existencia humana" consecuencia de la crisis ética y religiosa existente. La ética utilitaria y hedonista no entiende que el sufrimiento humano pueda tener algún valor o sentido. La muerte solo produce miedo. Si a esto se suma el egoísmo social de no querer soportar carga alguna inútil, entonces la eutanasia o "death control" o "mercy killing" asoma como un medio liberador. No se puede alejar a la muerte ni vencerla pero se puede evitar su ineluctabilidad anticipándola, parecen decir. En este medio la medicina se convierte, de arte humano de curar y asistir, en un tecnicismo utilitario para satisfacer los deseos del paciente o de la sociedad, aunque sean deseos egoístas y nihilistas.

ENCARNIZAMIENTO TERAPEUTICO: "EL DERECHO A VIVIR"?

La posición anti-eutanasia no debe llevarnos al otro extremo: el encarnizamiento terapéutico o "relentless therapy".

En una sociedad que no quiere compartir el dolor y la muerte, las terapias intensivas pueden prestarse a este escapismo.

El avance tecnológico con aparatología y terapéuticas de última generación pueden impedir la muerte, retardándola y prolongando injustamente la agonía. En vez de curar o aliviar la medicina causa al enfermo, familiares y amigos una profunda amargura ante la muerte que antes o después llegará.

HUMANIZAR LA MUERTE: UNA TAREA

La alternativa no es eutanasia versus encarnizamiento terapéutico. La alternativa es: Humanizar la muerte. La BIOETICA, disciplina que intenta "poner a punto métodos de análisis y procedimientos de resolución de problemas morales planteados por la medicina" nos propone las siguientes normas:

1 - No es lícito introducir a un paciente un mecanismo de muerte distinto al que está en curso, ni por acción, ni por omisión, ni voluntaria, ni involuntariamente, ni a sí mismo (suicidio) ni a otro (homicidio). Ni el paciente, ni sus familiares, ni los profesionales de la salud, ni el Estado pueden decidir provocar la muerte de una persona.

2 - Es lícito y obligatorio usar todos los medios normales, ordinarios y proporcionados.

3 - No es lícito suspender los medios ordinarios aunque el pronóstico sea fatal (abandono terapéutico).

4 - Es lícito suministrar narcóticos y analgésicos aunque atenúen la conciencia y provoquen de un modo secundario un acortamiento de la vida (falsamente llamada eutanasia lenitiva)

5 - Es ético aunque no obligatorio,

usar nuevos medios experimentales.

6 - No es obligatorio el uso de medios extraordinarios o excepcionales o desproporcionados (encarnizamiento terapéutico).

7 - Es lícito renunciar a un tratamiento o medio extraordinario que prolonguen una existencia penosa y precaria (encarnizamiento terapéutico).

COMITES HOSPITALARIOS DE BIOETICA (CHB)

El problema es como aplicar estas normas generales a las particulares circunstancias y a los casos singulares.

El médico aunque mantenga una excelente relación con el paciente o sus familiares se ve superado por la gravedad del conflicto.

Los CHB nacidos a instancia de la Corte Suprema de Nueva Jersey (EE.UU.) en 1975, responden a esta demanda.

Sus características más notables son: la pluralidad y el carácter consultivo. Pluralidad ya que lo conforman: médicos, filósofos, abogados, teólogos...; y consultivo por que sus decisiones, no son imperativas, aunque generalmente son aceptadas tanto por el médico, el paciente y aún por los tribunales.

La acción de los CHB debe dar como resultados personas (médicos, pacientes, familiares) más serenos, más cercanos a la verdad y felices de poder canalizar sus inquietudes, superando miedos y oscuridades.

JOSE MANUEL TORRES
PEDIATRA 1995
Comité Bioética

RECIEN NACIDOS PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (RNPEG) EVALUACION DE NUESTRA EXPERIENCIA DE NUEVE AÑOS.

RESUMEN

Los objetivos de este trabajo fueron analizar la incidencia de cesáreas, nacimientos prematuros, morbilidad neonatal, aparición de secuelas, repercusión sobre los días de hospitalización y evaluar el índice ponderal como factor pronóstico inmediato en la población de recién nacidos pequeños para su edad gestacional (RNPEG) en nuestra institución.

Se incluyeron todos los niños RNPEG entre el 1-6-86 y el 30-7-95 (52 sobre 6784 nacimientos = 0.76 %).

Fueron clasificados como pretérmino el 34 % de los RNPEG. Presentaron un índice ponderal menor a 2.36 el 31.9 % de los niños, hallándose complicaciones en el 38.5 % de ellos. (pO. 56)

Todos los embarazos fueron controlados y se realizaron dos estudios ecosonográficos de rutina. La incidencia de cesáreas fue del 43,5 % para el total de la muestra y del 52.2 % para los RNPEG prematuros. (pO 87)

Las causas asociadas a RNPEG fueron: desconocidas = 63 %, toxemia = 7 %, hipertensión arterial crónica = 11 %, gemelar = 5 %, infecciones congénitas = 1 % y hemorragia placentaria = 9 %. X2 de tendencias $p < 0.01$. El 20 % de los pacientes presentaron puntaje Apgar < 7 al nacer. (En los RNPEG pretérmino fue en el 24 %) (pO. 84).

No hubo muertes intrapartales ni neonatales. Las complicaciones neonatales fueron: hipoglucemia = 29 %, hipocalcemia = 17 %, trastornos en la regulación térmica = 32 %.

El promedio de días de internación fue 11 y en los RNPEG pretérmino de 16 días. ($P < 0.01$).

El seguimiento fue normal en el 100 % de los pacientes controlados.

* Palabras clave: Recién nacido pequeño para la edad gestacional.

* Médico Becario de Neonatología.

** Médico Residente

Dr. Luis Alfonso *, Dr. Marcos Sempronio **,
Dr. Alejandro Peirone ** y Dr. Eduardo Cuestas ***,
SERVICIO DE PEDIATRIA Y NEONATOLOGIA
HOSPITAL PRIVADO CENTRO MEDICO DE CORDOBA

SUMMARY

SMALL FOR GESTATIONAL AGE NEWBORNS: OUR EXPERIENCE OF 9 YEARS.

The objective of this work was, to analyze the incidence of cesarean section, premature births, neonatal morbidity, outcome, hospital days average and evaluation as a pronostic factor of the ponderal index, in the small for gestational age (SGA) population in our institution.

There were included all SGA babies born from 1-6-91 to 30-7-95. (52/6784) neonates = 0.76 %).

They are clasificated as premature the 34 % of the SGA. A 31 % of patients have an ponderal index below 2.36, with 38 % of complications.

All mothers were controlated, with 2 sonographic studies. The caesarean global incidence was 43 %, and in premature SGA was 52.2 %.

The asociated causes of SGA were: unknown 63 %, toxemia 8 %, arterial chronic hipertention 11 %, twings 5 %, congenital infection 1 %, placental anomalies 9 %.

The 20 % of the patients had an one minute Apgar score below 7, and 24 % in premature SGA.

We have no death in this group of patients.

The neonatal complications were: hipoglucemia 29 %, hipocalcemia 17 %, termical regulations anomalies 32 %.

The average stay days was 11 and in SGA patients was 16 days.

The outcome was normal in 100 % of the controlled patients.

* Key words: Small for gestational age.

*** Médico Adjunto de Pediatría y Neonatología.

INTRODUCCION:

Actualmente se utilizan varios métodos para identificar el retardo del crecimiento intrauterino, incluyendo sistemas basados en parámetros clínicos y estimación ultrasónica repetidas para valorar el crecimiento fetal (1).

De este modo, la mayoría de los niños RNPEG son identificados antes de nacer. (2) Se ha sugerido entonces, que el moderno manejo de estos pacientes, ha producido un incremento en el número de nacimientos electivos y, por lo tanto, provoca un aumento en los índices de prematuridad (3). Esto, a su vez, impacta sobre la incidencia de asfixia y morbi-mortalidad neonatal (4).

Los objetivos de este trabajo fueron: analizar la incidencia de cesáreas, nacimientos prematuros, morbi-mortalidad neonatal, aparición de secuelas, repercusión sobre los días de hospitalización y evaluación del índice ponderal como factor de pronóstico inmediato en la población de RNPEG en nuestra Institución.

MATERIALES Y METODO:

Todos los niños RNPEG nacidos en la maternidad del Hospital Privado de Córdoba y admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales entre el 1° de julio de 1986 y el 30 de julio de 1995, fueron estudiados retrospectivamente.

Se definió como RNPEG a todos aquellos recién nacidos con peso de nacimiento por debajo del percentilo tercero para su edad gestacional de acuerdo a cartillas argentinas (5).

La edad gestacional fue calculada comparando el score de Dubowitz con la fecha de última menstruación y eco-sonográfica.

Se definió como recién nacido pretérmino a todo aquel niño de edad gestacional igual o menor de 37 semanas de gestación.

Todos los recién nacidos considerados RNPEG fueron transferidos a la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN), donde se realizaron lo antes posible, controles de glucemia, calcemia, Hb. y Hto, ionograma, astrop, y Rx de tórax. Todos los niños fueron colocados en incubadora.

La condición al nacer fue evaluada por puntaje Apgar, y se consideró asfíxiado a todo recién nacido con puntaje menor de 7 al minuto.

Se consideró con síndrome de aspiración de líquido meconial amniótico a todo niño con antecedentes de líquido espeso, con dificultad respiratoria, cianosis y alteraciones compatibles gasométricas y radiográficas.

Se definió como hipoglucemia a los valores de glucemia inferiores a 40 mg/dl, como hipocalcemia a los valores menores de 7 mg/dl, como policitemia a los valores de Hto central mayores a 65 %.

A los niños con peso de nacimiento menores a 2000 gr se les administró dextrosa al 10 % por venopuntura, a no menos de 6 ug/Kg/min, al igual que aquellos niños con hipoglucemia.

Los pacientes que presentaron hipocalcemia recibieron 100 mg/Kg de calcio, como gluconato en el goteo parenteral.

En todos los casos se trató de instituir alimentación enteral precoz con leche materna o fórmulas maternizadas.

El alta hospitalaria se planificó cuando se alcanzó un peso superior a los 2100 gr, con curva de peso ganancial, alimentación total por succión a demanda y control térmico en cuna, con abrigo a temperatura ambiente de 22° C.

Se realizó el seguimiento de estos niños en consultorio de pediatría general en su forma habitual. Si se detectaban en estos exámenes anomalías específicas, eran derivados al subespecialista pertinente.

Se realizó el análisis estadístico de los datos por la prueba de Ji2 para proporciones y de t de Student para valores no proporcionales. Los valores se corrigieron con la prueba exacta de Fischer. Se eligió una significación para $p > 0.05$. Se calculó un poder de 80 %. Tamaño mínimo 43 pacientes.-

RESULTADOS

Durante el período en estudio nacieron 6784 niños de los cuales, 52 fueron RNPEG (0.76 %). De estos, 59 % fueron de sexo femenino. Su promedio de peso fue de 2106 gr., con un rango de 830-2690 gr. La edad gesta-

cional promedio fue de 37.9 semanas, con un rango de 30-42 semanas de gestación.

Fueron clasificados como prematuros el 34 % de los pacientes RNPEG, ($p < 0.05$ con respecto a la población general).

El 31 % de los RNPEG tuvieron un índice ponderal menor de 2.36 (6), presentando complicaciones neonatales el 38 % de ellos. Aquellos pacientes con un índice ponderal mayor de 2.36 presentaron complicaciones en el 27 % de los casos ($P 0.56$).

Todos los embarazos fueron controlados y se realizaron por lo menos, dos estudios ecsonográficos, uno en el primer trimestre de gestación y el otro, al finalizar el segundo trimestre.

El 86.8 % de las madres estaban casadas, perteneciendo un 7.35 % de ellas a grupos sociales de bajos ingresos económicos. El 45 % de las madres trabajaban durante su embarazo y, la edad promedio era de 28.4 años con rango de 15-41 años.

En la Tabla 1 se muestra la distribución por edad gestacional y la incidencia de intervención cesárea.

Tabla 1 - Distribución por Edad gestacional e incidencia de cesáreas.

EDAD GESTACIONAL	% DE CESAREAS
≥ 37.5	52 %
38-42 sem.	47 %
Totales	43 %

El aumento de la incidencia de cesáreas en RNPEG no fue estadísticamente significativo ($p 0.87$)

Las causas identificadas en este estudio como asociadas a RNPEG, así como la incidencia que cada uno de estos tuvo en la presencia de complicaciones neonatales, pueden observarse en la Tabla 2.

Tabla 2.

Problemas asociados con RNPEG e incidencia de complicaciones neonatales (analizadas globalmente)

CAUSAS	1 % COMPLICACIONES	O.R. (1)
Desconocidas (N=33) 63 %	(N=3) 9.00 %	0.33
Toxemia (N=4) 7. %	(N=3) 75.0 %	2.78
Hipert. Art. Cr. (N=4) 11 %	(N=6) 100 %	3.71
Gemelares (N=3) 5 %	(N=2) 66.6 %	0.
Infecciosas (N=1) 1 %	(N=0) 0.0 %	0.
Hemorr. placent. (N=5) 9 %	(N=0) 0.0 %	0.

(1) Odds Ratio (Razón de Productos Cruzados)

La prueba de Ji2 para tendencias por cuadros de contingencia, muestra solo a la hipertensión arterial crónica (HAC) y a la toxemia como predictores válidos de morbilidad neonatal. Siendo el riesgo mayor el de la HAC.

La condición al nacer fue evaluada por puntaje de Apgar al 1er. minuto. El score fue menor de 6 puntos en el 20.5 % de los pacientes, si estos eran prematuros, el score menor de 6 se presentó en el 24.1 % de los niños ($pO.84$). El score de Apgar a los 5 min. fue mayor de 6 en todos los casos estudiados independientemente de su edad gestacional. La incidencia de asfixia neonatal global no mostró diferencias significativas.

No hubo muertes intrapartales ni neonatales. No hubo casos de síndrome de aspiración de líquido amniótico meconial (SALAM).

La incidencia de complicaciones neonatales asociadas a RNPEG puede observarse en la Tabla 3.

Tabla 3. Porcentaje de incidencia de Complicaciones Neonatales.

Asfixia	20.5 %
Salam	0 %
Hipoglucemia	29 %
Hipocalcemia	17 %
Policitemia	0 %
Hemorr. pulmonar	0 %
Trast. regulac. term.	32 %

El promedio de internación fue de 11 días para todos los RNPEG y de 16.2 días para los RNPEG prematuros ($p < 0.01$).

Todos los pacientes sobrevivieron.

Se realizó seguimiento en el 74 % de los pacientes y todos ellos habían alcanzado pesos adecuados para su edad a los 12 meses, así como un desarrollo normal en los exámenes pediátricos de rutina.

DISCUSION

Aunque la incidencia aumentada de asfixia perinatal, mortalidad y morbilidad está bien documentada en las poblaciones de RNPEG, esto puede ser difícil de diferenciar con las poblaciones de recién nacidos pretérminos. Este hecho ha sido parcialmente eliminado en este estudio, debido a que se realizó cálculo ecosonográfico de la edad gestacional en todos los embarazos atendidos (7) (8).

Los índices de mortalidad neonatal han sido considerablemente más bajos que los citados en la literatura, situación que puede ser explicada en parte, por el tamaño de la muestra, y por el hecho de que no pudimos considerar la mortalidad prenatal que, como es sabido, aumenta en esta población. La misma explicación cabe con la inexistencia en nuestro estudio de pacientes con malformaciones congénitas, anomalías cromosómicas y la baja incidencia de infecciones prenatales. (9) (10).

Se confirma también en este estudio la tendencia al aumento de intervenciones cesáreas: 43.5 % versus 25 % en nuestra población general, lo que refleja la vulnerabilidad de este grupo de pacientes (10); al igual que el aumento en la incidencia de prematuridad: 34 % en la población RNPEG versus 4 % en la población general.

La incidencia de 63 % de causas desconocidas asociadas a RNPEG es comparable a las cifras reportadas en la bibliografía. (2)

De acuerdo a las causas asociadas a RNPEG identificadas con este estudio, podemos reconocer a los hijos de madres toxémicas o con hipertensión arterial crónica como población de mayor riesgo neonatal.

También se confirma en este trabajo la alta inci-

dencia de asfixia al nacer, con puntuaciones Apgar menores de 6 al 1er. minuto en el 20 % de nuestros pacientes, en comparación con el 4 % esperable en la incidencia general (7).

La inexistencia de SALAM en nuestro estudio refleja en parte la anticipación del equipo perinatal al evento y el éxito de las medidas de prevención (aspiración traqueal) (14).

No se presentaron en este estudio puntuaciones Apgar menores de 6 a los 5 minutos, lo que explica, en parte, el buen desempeño neurológico de estos pacientes al año de edad. Aunque es bien conocida la incidencia aumentada de parálisis cerebral en este grupo de niños en las edades posteriores de la vida, no hemos podido extraer conclusiones al respecto. (11) (12).

No obstante la institución de la alimentación precoz o de dextrosa al 10 % por venoclisis, hubo una incidencia similar de hipoglucemia en comparación con la bibliografía (10). No hubo casos de hipoglucemia refractaria.

A pesar de mantener a estos pacientes en condiciones térmicas neutras, los trastornos en la regulación de la temperatura fueron frecuentes, por lo que los cuidados en este aspecto debieron reforzarse (10).

Se confirmó también una alta incidencia de hipocalcemia asintomática por lo que se debió monitorizar frecuentemente este aspecto metabólico. Todos los pacientes normalizaron su calcemia con la administración de 100 mg de calcio/kg/d.

La aplicación del índice ponderal no tuvo asociación estadísticamente significativa a complicaciones neonatales, cuando éste fue menor de 2.36.

La ausencia de policitemia significativa puede atribuirse al clampeo rápido del cordón, y a la instauración de altos volúmenes parenterales. (15)

El promedio de días de estada fue mayor al doble que el esperable para recién nacidos normales y casi triplicó el promedio de días de estada en los RNPEG pretérmino, comparados con los pretérmino de recién nacidos adecuados a su edad gestacional (13).

BIBLIOGRAFIA:

- (1) Wennergren, M.; Korlsson, K.; Olsson, T. A scoring system for antenatal identification of fetal growth retardation. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1982, 89:520, (cit. p/Wennergren).
- (2) Chiswick, M.L. Intrauterine growth retardation. *Br. Med. J.* 1985, 291:845.
- (3) Goldemberg, R.L.; Nelson, K.G.; Kosli, J.F. Low birth weight, intrauterine growth retardation, and preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 152:980.
- (4) Koops, B.L.; Morgan, L.; Battaglia, F.C. Neonatal mortality risk in relation to birth weight and gestational age, Update. *J. Ped.* 1982, 101:969.
- (5) Lejarraga, H.; Fustiñana, C. *Soc. Arg. Ped. Crecim. y Desarrollo*, 1986, 29 y 42.
- (6) Miller, H.C.; Merrit, T.A. *Fetal growth in humans. Chicago Year Book Medical Publishers*, 1979 (cit. p/Cassady y Stronge).
- (7) Man, L.I.; Tejani, N.A.; Weiss, R.R. Antenatal diagnostic and management of small-for-gestational age fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol. Scand.* 1987, 66:337. (cit p/Wennergren M.).
- (9) Winer, E.K.; Tejani, N.A.; Atnour, V. Four to seven year evaluation in two groups of small for gestational age infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 143:425.
- (10) Wennergren, M.; Wennergren G.; Uilbergsson, G. Obstetrics characteristics and neonatal performance in four-year small for gestational age population. *Obstet. Gynecol.* 1988, 72: 615.
- (11) Drage, J.S.; Kennedy, C.; Berendes H. The 5 minute Apgar scores and four year psychological performance. *Dev. Med. Child. Neurol. Med.* 1966, 8:141, (cit. p/Wennergren).
- (12) Hagberg, G.; Hagberg, B.; Olow, I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. 1954-1970 III. *Acta Ped. Scand.* 1976, 65:403.
- (13) Silberberg, J.M.; Cuestas, E.; Liendo, S. *Estadísticas de Morbi-mortalidad. UCIN Hospital Privado de Córdoba. Libro de Resúmenes.* 29 CAP. Santiago del Estero. 1991.
- (14) Klaus, M. Cleansing of neonatal trachea. *J. Pediatr.* 1974, 85: 848.
- (15) Uscher, R. Shepard, M. Lind., J. Blood volume of newborn infant and placental transfusion. *Acta Pediatr. Scand.* 1973, 52:597.



No te contentes con alabar a la gente de bien: imítalas.
Isócrates

UTILIDAD DE LA REACCION EN CADENA DE LA POLIMETRASA (PCR) EN EL DIAGNOSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

RESUMEN

Se describen nuevos modelos moleculares de diagnóstico de tuberculosis (TBC) y se los comparó con la clásica metodología de identificación del mycobacterium TBC, enfatizando que la aplicación de la reacción de polimerasa en cadena (PCR) agiliza significativamente la obtención de resultados lo que se traduce en el aislamiento temprano del paciente y el inicio del tratamiento adecuado.

* *Palabras clave: Tuberculosis - Mycobacterium. Polimerasa.*

SUMMARY

We describe new molecular methods for the diagnosis of TBC, and compared with the classical way of identification of mycobacterium TBC, remarking that the polymerase chain reaction (PCR) accelerate the results and allows the early patient's isolation and accurate medical treatment.

* *Key words: Tuberculosis - Mycobacterium - Polymerase.*

INTRODUCCION

La incidencia por infecciones por mycobacterias ha aumentado en los últimos años en todo el mundo. Este incremento no es confinado a mycobacterium tuberculosis. Con el aumento de la incidencia del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y la inmunodeficiencia asociada, enfermedades causadas por otras especies de micobacterias, tales como: *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. kansasii*, han incrementado notablemente.

* Jefe de la sección de histocompatibilidad e inmunogenética.

** Bioquímica becaria de la Fundación Nefrológica.

*** Bioquímica contratada del laboratorio de histocompatibilidad e inmunogenética.

**** Jefa del Departamento de Laboratorio.

Dr. Constancio Giraudo *, Bioq. Susana Albano **, Bioq. Valeria Mas ***
y Dra. Teresita de Alvarelos ****

LABORATORIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD E INMUNOGENETICA
(AREA BIOLOGIA MOLECULAR)
HOSPITAL PRIVADO CENTRO MEDICO DE CORDOBA

El diagnóstico rápido de infección por mycobacterias es crítico para la decisión del tratamiento de individuos afectados. Las especies difieren en su susceptibilidad al tratamiento con agentes antimicrobianos.

Los métodos tradicionales para el diagnóstico involucran el examen directo, el cultivo del microorganismo, seguido por la identificación bioquímica de la especie. El tiempo requerido para la obtención e identificación del mismo es de hasta dos meses.

El reciente desarrollo de técnicas moleculares, por ejemplo: la hibridación de ácidos nucleicos para la detección RNA ribosomal (rRNA) de mycobacterias y elementos repetitivos, ha acortado los tiempos requeridos para la identificación de 7 a 10 días.

El uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede disminuir aún mas el tiempo de diagnóstico.

METODO	LIMITE DE DETECCION	SENSIBILIDAD
Examen directo	1×10^4 /ml bacilos	50 %
cultivo	1×10^2 /ml bacilos	85 % - 90 %
PCR	1×10^0 /ml bacilos	90 % - 100 %

PCR es un método de amplificación enzimática in vitro de fragmentos conocidos de ADN por ciclos repetidos de síntesis, utilizando oligonucleótidos específicos y una enzima termoestable denominada Taq. Polimerasa. Como resultado se obtiene una acumulación exponencial del fragmento de interés. La amplificación y subsecuente visualización del producto en gel de agarosa por electroforesis, pueden ser realizados en menos de 24 horas. Diferentes ensayos han sido desarrollados para la

amplificación de DNA de mycobacterias por CPR. Estos emplean diferentes estrategias básicas y amplifican diversas secuencias.

Las estrategias empleadas incluyen:

- 1) Amplificación especie-específica (Ej. *Mycobacterium* TBC).
- 2) Amplificación de múltiples especies de mycobacterium seguida por una hibridización con sondas específicas.
- 3) Amplificación con nested PCR (reamplificación del primer producto del PCR)
- 4) Amplificación de moléculas de rRNA.

La amplificación puede ser seguida de hibridación o no.

Las secuencias del genoma de mycobacterium generalmente utilizadas son genes que codifican para proteína de 65 K Da, proteína 38 K Da, 16 S ribosomal (r) RNA y elementos repetitivos altamente conservados.

Amplificando una secuencia repetitiva de DNA, IS 6110, Eisenach et al. (1) demostraron la alta especificidad para el complejo mycobacterium tuberculosis una ventaja adicional del segmento IS 6110 es que mycobacterium tuberculosis y mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin (BCG) difieren en el número de copias del elemento repetitivo por genoma y pueden ser diferenciados en los patrones de productos de amplificación. Esto es útil para cuando es necesario diferenciar una tuberculosis de una BCGitis.

La PCR se caracteriza por su alta sensibilidad y es la metodología de elección para muestras biológicas que poseen bajo número de bacilos (paucibacilares) o bien, aquellas que poseen el microorganismo no viable como consecuencia del método utilizado para la extracción del material o por tratamiento antituberculoso.

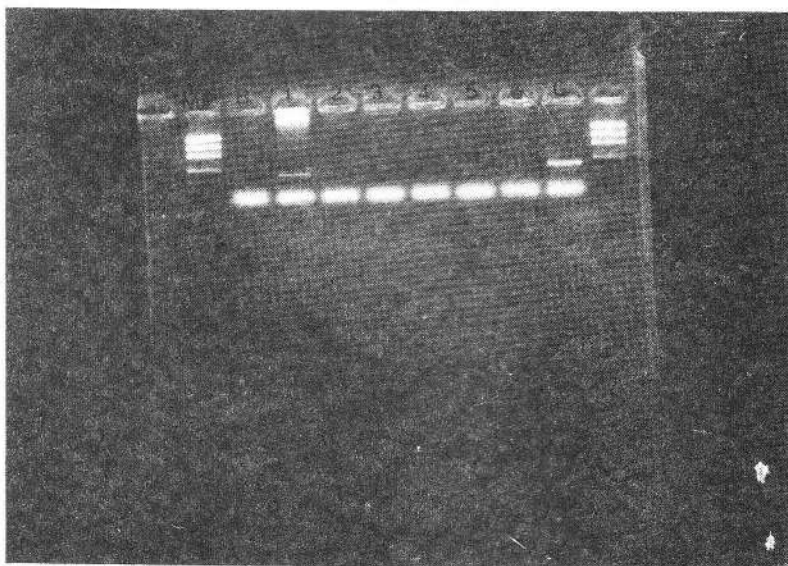


Figura 1. Utilidad de PCR en la detección de TBC extrapulmonar. Corrida electroforética en gel de agarosa con bromuro de etidium de un C. (+) (cepa HV 37 r), muestras negativas (2, 3, 4, 5, 6) muestra positiva para TBC (1) correspondiente a un líquido peritoneal y B (blanco reacción). MP.: marcador de peso molecular.

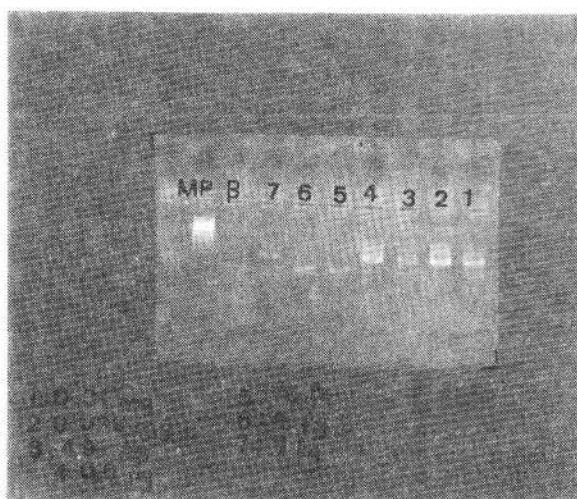


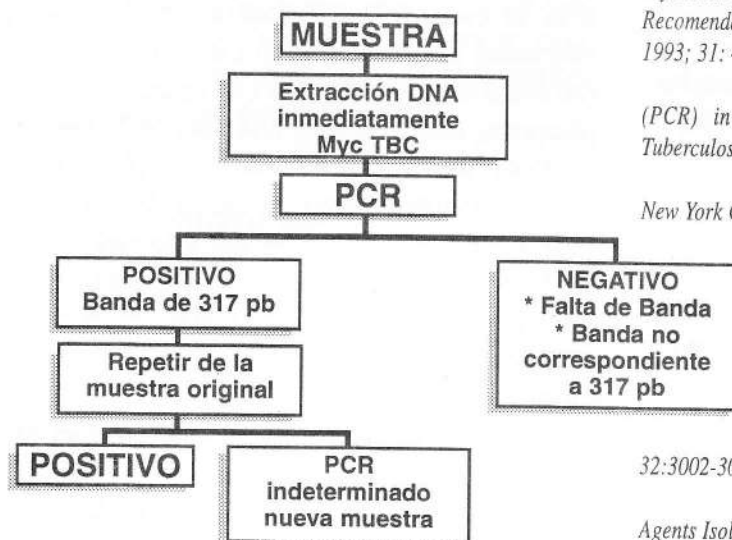
Figura 2. Curva de análisis de sensibilidad de PCR para TBC usando como secuencia de amplificación el elemento IS6110. Diluciones seriadas de concentración de ADN conocida de un standard de la cepa HV 37 r. El límite de detección fue de 1 fg de

ADN, equivalente a una copia de genoma del bacilo.

Se debe tener especial cuidado en el manipuleo de muestras y reactivos para evitar contaminaciones y resultados falso positivos.

Esta técnica tiene particular relevancia en la TBC extrapulmonar donde la recuperación de bacilos viables es dificultosa. En cambio, no estaría indicada en el seguimiento o monitoreo bacilar post-tratamiento.

A continuación describimos los pasos a seguir con la muestra en el laboratorio de biología molecular:



BIBLIOGRAFIA

- (1) Eisenach et al, *J Inf Dis* 1990; 161:977-981.
- (2) Nolte, Metchock, Mc Gavan et al; *Direct Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Sputum by PCR and DNA Hybridization. J. Clin Microb* 1993; 31:1777-1782.
- (3) Jiel, E; Clanidge, et al. *Large Scale use of Polymerase Chain Reaction for Detection of Mycobacterium Tuberculosis in a Routina Mycobacteriology Laboratory J. Clin. Microb.* 1993; 31:2049-2056.
- (4) Jan-D, A Van Embden et al, *Strain Identification of Mycobacterium Tuberculosis by DNA Finger printing. Recomendations for a Standardized Methodology. J. Clin. Microb.* 1993; 31: 406-409.
- (5) Kaltwasser, G. et al; *Enzimatic DNA Amplification (PCR) in the Diagnosis of Extrapulmonary Mycobacterium Tuberculosis Infection; Mol. Cel. Prob.* 1993; 7:465-470.
- (6) Allaned, D; et al; *Transmission of Tuberculosis in New York City; N. Eng. J. Med.* 1993; 330:1710-1716.
- (7) Tanil; Kocagoz et al; *Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Sputum Samples by Polymerasa Chain Reaction Using a Simplified Procedure. J. Clin. Microb.* 1993' 31:1435-1438.
- (8) Myra, N; Widjoatmodjo et al; *Rapid Identification of Bacteria by PCR, Single - Strand Conformation Polimorphism. J. Clin Microb.* 1994; 32:3002-3007.
- (9) Sue Wall et al; *Identification of Spherplast-Like Agents Isolated from Tissues by Polymrase Chain Reaction. J. Clin. Microb.* 1993; 31:1241-1245.
- (10) Syun-Ichi Takewaki et al; *Genus Specific Polymerase Chain Reaction for thedna Igene and Specie-Specific oligonucleotide. Probes* 1993, 31:446-450.
- (11) Yoshit Sugu; Miyazaki et al; *Nested Polymerasae Chain Reaction for detection of Mycobacterium Tuberculosis in clinical samples. J. Clin. Microb.* 1993, 31:2228-2232.

Ser honesto del todo consigo mismo es el mejor esfuerzo que un ser humano puede realizar.
S. Freud

NUTRICION ENTERAL

RESUMEN

El uso del tracto gastrointestinal del paciente para mantener y mejorar su estado nutricional es fisiológico, seguro, efectivo y relativamente poco costoso. El apoyo nutricional por esta vía no está limitado ni por la capacidad ni por el deseo del paciente para ingerir alimentos o dietas líquidas. Existen una variedad de fórmulas líquidas y de técnicas de administración para ser usadas efectivamente complementando la nutrición parenteral total en un esfuerzo por alimentar los pacientes impedidos de realizar una ingesta normal.

* *Palabras clave:* Terapia Nutricional - Cuidados Intensivos.

SUMMARY

The use of the patient's gastrointestinal tract to maintain and improve nutritional status has the advantages of being physiological, safe, effective, and relatively inexpensive. Nutritional support via the gastrointestinal tract is no longer limited by the patient's ability or willingness to eat food or to drink a liquid formula diet. The availability of a variety of liquid formula diets and the techniques for their effective use complement total parenteral nutrition in the overall effort to feed patients who cannot eat.

* *Key words:* Nutritional Therapy - Critical care.

Dr. Enrique Romero *
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
HOSPITAL PRIVADO CENTRO MEDICO DE CORDOBA

INTRODUCCION

Con elevada frecuencia, el paciente crítico presenta un estado de hipercatabolismo, producto de la enfermedad de base, que de no tratarse con un aporte nutricional adecuado, lo llevará a un sinnúmero de complicaciones, incluido el óbito. Esta situación de hipermetabolismo, puede, como es obvio, acompañarse de un estado de desnutrición previo, lo que puede ser aún mas peligroso. Es por estas razones que todo paciente que ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos con riesgo de sufrir desnutrición, debería ser evaluado en su estado nutricional y metabólico para luego planificar un aporte calórico-proteico adecuado.

La vía para aportar los nutrientes podrá ser **parenteral** o **enteral**.

En esta reseña, no nos referiremos a la vía parenteral, por lo que a continuación analizaremos la administración enteral.

Siempre que sea posible y no existan contraindicaciones, se preferirá la vía enteral por las siguientes razones:

- * Es más fisiológica.
- * Mantiene la integridad de la mucosa digestiva.
- * Evita la alteración de la flora entérica.
- * Tiene menos complicaciones.
- * Es más económica.

El apoyo nutricional debe ser iniciado de acuerdo al siguiente esquema:

a.- Dentro de las 72 hs. en los pacientes con un buen estado nutricional previo y que no estén severamente críticos.

b.- Dentro de las 48 hs. en los pacientes críticos

* Jefe Servicio Terapia Intensiva.

con un buen estado nutricional previo.

c.- Dentro de las 24 hs. en pacientes críticos con un pobre estado nutricional previo.

La administración de los nutrientes debe comenzar dentro de las 12 hs. de tomada la decisión de alimentar.

Es importante considerar que las necesidades de líquidos, electrolitos, oligoelementos y vitaminas deben ser provistas por la nutrición. Tan pronto se alcancen las metas nutricionales perseguidas, los aportes parenterales hidroelectrolíticos se deberán adecuar, para no sobre-hidratar o deshidratar el paciente, así como también, alterar el nivel de los electrolitos en sangre.

NECESIDADES CALORICO PROTEICAS:

Podemos decir que la gran mayoría de pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos se beneficiarán con un aporte de 25 a 30 cal/kg/día noproteicas. En los casos de quemados o politraumatizados severos, esta cifra puede ascender a 40-45 cal/kg/día. El aporte de proteínas oscilará en 1 a 1.5 gr/kg/día, pudiendo alcanzar hasta los 2 gr/kg/día.

Otra forma de estimar las necesidades es usando la **Fórmula de Harris-Benedict**, la cual estima el gasto energético en reposo (que es un 10 % por encima del gasto energético basal). A este valor obtenido se le deberá agregar el factor de injuria y de actividad. Existen tablas que consideran estos factores. La relación calorías/gr de Nitrógeno es de 100 a 200 calorías por gramo de Nitrógeno, tomando como valor promedio 150. Para los pacientes extremadamente catabólicos (ej.: politraumatismos) se puede llegar a considerar las 100 cal/gr. Nit.

El aporte calórico total se alcanzará en aproximadamente 48 hs.

PROTOCOLO PARA NUTRICION ENTERAL.

I. INDICACIONES:

Para comenzar el aporte enteral, es aconsejable que las siguientes premisas estén presentes, aunque para

asegurar una nutrición enteral exitosa no se necesita de todos.

a.- Ruidos Hidro aéreos (HA) presentes.

b.- Abdomen no distendido.

c.- Débito por Sonda Naso Gástrica (SNG) menor de 750 ml/día.

d.- Residuo menor de 1.5 ml/kg luego de 2 hs. de clampeo.

II. CONTRAINDICACIONES:

a.- Toda situación que requiera reposo intestinal, por ej.: Pancreatitis, anastomosis intestinales, fistulas digestivas, etc.

b.- Cuadriplejia aguda.

c.- La alimentación nasogástrica se hará si el paciente está con tubo orotraqueal con manguito inflado o si está alerta con reflejo tusígeno presente. De otra manera la alimentación se deberá aportar más allá del píloro (nasoyeyunal). Como es lógico suponer las antes citadas son indicaciones de nutrición parenteral.

III. PROCEDIMIENTO

Inserción de la SNG:

Luego de colocada la SNG, de acuerdo a técnica habitual, se deberá corroborar la posición con Rx. directa o contrastada del hemiabdomen superior. Si correspondiera colocación nasoyeyunal, posiblemente sea necesario colocación por vía endoscópica.

* Colocar cabecera de la cama a 30° para disminuir la posibilidad de aspiración.

* Minimizar administración de narcóticos.

* Suspender antiácidos IV u orales.

IV. PREPARACION DE LA DIETA:

Se preferirá las dietas poliméricas de las cuales se dispone en el comercio, para evitar la posible contaminación al preparar fórmulas artesanales. En todos los casos, éstas se deberán colorear para detectar precozmente las posibles broncoaspiraciones. Para el caso, se utilizará colorante azul de repostería en una proporción de 3 a 5 ml. por litro, de modo tal que la preparación

tome un color turquesa definido.

V. ADMINISTRACION.

a) Menos de 7 días de ayuno:

- * Comenzar con fórmulas isoosmóticas (250-300 mOsm/kg).
- * Iniciar infusión con bomba a 40 ml/hora.
- * Doblar el aporte cada 8 hs. si no aparece diarrea, distensión o aumento del residuo gástrico, hasta alcanzar las necesidades estimadas en 24-36 hs.
- * Si fuera necesario por la condición del paciente restringir los líquidos, se podrá aumentar la osmolaridad de las fórmulas luego de 48 hs. de iniciado el aporte isoosmolar.

b) Más de 7 días de ayuno:

- * Iniciar infusión con bomba a 20 ml./hora.
- * Doblar el aporte cada 12 hs. hasta alcanzar las calorías totales, siempre y cuando no aparezca diarrea, etc.
- * Dieta isoosmolar.

En ambos casos el aporte de fluidos y electrolíticos parenterales se irán adecuando paralelamente a los cambios del aporte enteral y necesidades del paciente. Existen en el comercio, productos que se adecuan a situaciones especiales como por ejemplo: dietas para diabéticos, enfermos renales, con insuficiencia hepática, etc.

VI. MONITOREO

Los siguientes son lineamientos ideales los cuales pueden ser adaptados en forma especial de acuerdo a los recursos con los cuales se cuenta y/o a cada situación en particular.

BASAL: Para ser realizado antes de comenzar la nutrición.

- * Peso
- * Na, K, Cl, glucosa, creatinina, BUN, triglicéridos, albúmina.
- * Zn, Cu, Mg, Ca ionizado y total.
- * Citológico completo.
- * TP y TTPK.
- * Astrup arterial.
- * Orina de 24 hs. para creatinina, urea y electrolitos.

DIARIAMENTE:

- * Balance de fluidos.
- * Na, K, glucosa y BUN.
- * Hematocrito.
- * TP, TTPK, y plaquetas por 3 días consecutivos.
- * Glucostix cada 12 hs. Con mayor frecuencia si fuera necesario.

DOMINGOS Y MIERCOLES:

- * TP, TTPK y plaquetas.
- * Peso
- * Cl, triglicéridos.
- * Citológico completo.
- * Astrup arterial.
- * Orina de 24 hs. para creatinina, urea y electrolitos.
- * Calcular balance nitrogenado.

DOMINGOS:

- * Zn, Cu, Mg, Ca ionizado y total.
- * Albúmina.

OBLIGATORIAMENTE PARA PACIENTES CON NUTRICION ENTERAL:

- * Medir y Anotar en hoja de cabecera, residuo gástrico cada 4 hs. si está recibiendo nutrición por SNG. Controlar el color de las secreciones bronquiales (broncoaspiración).
- * Ruidos H.A. y distensión abdominal cada 6 hs.

VII. COMPLICACIONES:

a) Regurgitación, vómitos y/o broncoaspiración:

- * Estas son causas mas que suficientes para la suspensión inmediata del aporte por SNG.
- * Aspirar el residuo gástrico.
- * Examinar el abdomen buscando: distensión abdominal, timpanismo, presencia de ruidos H.A., dolor abdominal. Realizar tacto rectal para descartar bolo fecal.
- * Rx directa de abdomen, buscando signos de oclusión intestinal, perforación, etc.
- * Electrolitos, amilasa, PO4.
- * Revisar medicación en busca de drogas que alteren la motilidad gastro intestinal (GI).
- * Si se han descartado estas causas citadas se comenzará con cisapride 40 gotas por SNG cada 6 hs. Se podrá agregar también metoclopramida si fuera necesario.

b. Volumen residual mayor de 150 ml (>2 ml/kg) por 4 hs., sin distensión:

- * No suspender la alimentación por este motivo.
- * Reinfundir lo aspirado.
- * Examinar el abdomen como se citó anteriormente. Tener un seguimiento cercano de este aspecto.
- * Auscultar el abdomen (ruidos H.A.)
- * Descartar aspiración y/o regurgitación.
- * Reducir aporte en 20 ml. (p. ej. de 80 a 60 ml/h.)
- * Comenzar con cisapride como anteriormente citado.
- * Suspender narcóticos.

c. Distención abdominal:

- * Observar la misma metodología que en "regurgitación".
- * Descartar aspiración y/o regurgitación.

d. Diarrea:

- * Incrementar o reiniciar el aporte de fluidos parenterales para reemplazar las pérdidas por diarrea.
- * Examen de materia fecal:
 - leucocitos en materia fecal.
 - sangre.

- cultivos para Cl. Diff y/o toxinas.
- cultivos para patógenos en materia fecal y/o flora predominante.
- sustancias reductoras (glucosa).
- examen rectal para descartar impactación.
- discontinuar cisapride y/o metoclopramida.

- * Si se encuentran sustancias reductoras (glucosa), disminuir la velocidad del aporte al 50 % y diluir a solución isoosmótica si correspondiera.
- * Si aparecen leucocitos y/o se confirma Cl. Diff. en materia fecal, suspender enteral y comenzar parenteral.
- * Si se encuentran grasas, reducir el contenido de grasas de la dieta.
- * Comenzar con crema de bismuto 15 a 20 ml. por SNG cada deposición diarreica.

e. Constipación:

- * Examen rectal por bolo fecal.
- * Lactulosa 20 a 30 ml cada 6 hs. por SNG.

VIII. EXTUBACION ORO O NASOTRAQUEAL.

- * Suspender al menos 2 hs. antes de la extubación la alimentación, para permitir el vaciamiento gástrico.
- * No recomenzar la alimentación hasta luego de 4 hs. de haberse extubado el paciente.

PROTOCOLO PARA ENFERMERIA:

- * El aporte nutricional por SNG se hará a lo largo de 20 a 22 hs. ininterumpidamente.
- * Antes de administrar medicación por SNG, lavar la SNG con 10 ml de agua y repetir el procedimiento luego de administrada.
- * Cambiar el contenedor y el set, idealmente cada 24 hs.
- * Antes de comenzar el aporte el paciente será posicionado con la cabecera elevada a 30°.
- * Aspirar por la sonda para confirmar residuo menor de 150 ml.
- * Comenzará de acuerdo a indicación médica, habitual-

mente con 20 o 40 ml./h. Para el caso de 40 ml. duplicará cada 8 hs., mientras que para los 20 ml./h, lo hará cada 12 hs. En ambos casos hasta llegar a la dosis indicada.

* Chequear cada 4 hs. aspirando por la sonda el residuo gástrico. Si fuera mayor de 150 ml., avisará al médico.

* Sólo se interrumpirá la administración si aparecieran vómitos, regurgitación o broncoaspiración.

Avisar al médico.

* Una vez por turno auscultar el abdomen. Avisar al médico si no escucha ruidos hidroaéreos o si nota distensión abdominal. Registre el hallazgo en la hoja de cabecera sea positivo o negativo.

* Avisar inmediatamente al médico si aspira líquido alimenticio (azul) de la boca o de las secreciones bronquiales.

* Si el paciente bajo Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM) está próximo a ser desconectado del respirador, debe suspenderse el aporte de alimentación 2 hs. antes y no reiniciarse hasta después de 4 hs. de haber sido extubado.

* Observe MAXIMO CUIDADO en la preparación de la alimentación, para evitar la contaminación.

* La alimentación se pasará a temperatura ambiente.

* NUNCA se deja la preparación que no se administrará a la brevedad, fuera de la heladera.

* Si por cualquier motivo no pueda administrar la alimentación por bomba de infusión continua, controle muy bien el goteo y hágalo con frecuencia. No administre rápidamente el goteo en el caso de haberse atrasado para compensar la cantidad que debió ser infundida.

BIBLIOGRAFIA:

(1) *Handbook of Enteral, Parenteral and Aids Nutritional Therapy.* Hickey Michael. Mosby. 1992.

(2) *Protocols in ICU.* Hermann Hospital. Texas University. Houston. Texas USA. 1992.

(3) *Principles of Critical Care.* Hall. Schmidt et al McGraw-Hill. Inc. 1992.

(4) *Frontiers in Critical Care.* New Horizons. May. 1994.

(5) *Nutritional Assesment and Support.* 2nd ed. Williams and Wilkins. 1994.



Solo hay tres voces dignas de romper el silencio: la de la poesía, la de la música y la del amor.
Amado Nervo

HEMOSTASIA Y ENFERMEDADES MALIGNAS

RESUMEN

Es una revisión de la literatura actualizada sobre anomalías tromboticas asociadas con enfermedades malignas. Ellas pueden variar desde hallazgos menores de laboratorio sin relevancia clínica hasta la inducción de complicaciones aún fatales como hemorragias y tromboembolismos. La diátesis trombotica en enfermedades malignas puede explicarse por varios mecanismos: activación plaquetaria directa, liberación de proteínas procoagulantes por las células tumorales, o invasión de la pared vascular por el tumor.

Coagulación intravascular compensada es un hallazgo frecuente en enfermedades malignas que evolucionan en algunos casos o una coagulación intravascular diseminada (DIC). Aquí resumimos los mecanismos normales de hemostasis y revisamos la literatura sobre DIC asociada a enfermedades malignas.

* *Palabras clave:* Hemostasia - Trombosis - Neoplasias Malignas

SUMMARY

This is an update review of the literature on thrombotic abnormalities associated with malignant diseases. They may range from minor laboratory findings without clinical relevance to overwhelming or even fatal complications such as hemorrhagic or thromboembolic complications. Thrombotic diathesis in malignancy can be explained by several mechanisms. Direct platelet aggregation, release of procoagulant proteins by tumoral cells, or vessel wall invasion by the tumor. Compensated intravascular coagulation is a common finding in malignancy evolving in some to disseminated intravascular coagulation (DIC).

Here we summarize normal hemostasis mechanisms and review the literature on thrombosis and DIC associated with malignancy.

* *Key words:* Malignancy, Hemostasis, Thrombosis

* *Bioquímica encargada del área hemostasia.*

Dra. Gilda Scaliter *
DEPARTAMENTO LABORATORIO
AREA HEMOSTASIA
HOSPITAL PRIVADO - CENTRO MEDICO DE CORDOBA

INTRODUCCION

La íntima relación entre la coagulación y la biología de las neoplasias incluye observaciones clínicas y experimentales. La asociación entre enfermedad tromboembólica y neoplasia ha sido aceptada desde hace muchos años y enfatizada en recientes revisiones (1,2). Más aún, la prevalencia de Coagulación Intravascular Diseminada (CID) subclínica se observó en gran cantidad de pacientes, sugiriéndose que más del 90 % de ellos tienen alteraciones en los análisis de rutina.

A nivel celular la formación de fibrina alrededor de los tumores se asoció con su evolución y crecimiento desde 1878. (3)

La influencia de muchos factores tales como la liberación de sustancias procoagulantes por el tumor mismo, necrosis tumoral, infección, radioterapia y quimioterapia afectan profundamente el sistema de coagulación. (4)

Esta revisión enfatizará entonces:

1. El sistema normal de hemostasia con su equilibrio entre activadores e inhibidores,
2. La fisiopatología de la trombosis en las neoplasias,
3. La incidencia de la malignidad en pacientes con trombosis,
4. CID y neoplasias.
5. Hemorragia y enfermedades malignas,
6. Laboratorio de hemostasia en distintos tipos de neoplasias.

1. COAGULACION NORMAL

La coagulación sanguínea consiste en una serie de reacciones proteolíticas por la cual un zimógeno es convertido en una serina proteasa que activa al siguiente zimógeno o proenzima de manera similar. Estas proen-

mas (factores de coagulación) circulan en la sangre en una concentración muy baja pero sus interacciones se aceleran al ser absorbidas sobre una superficie fosfolipídica en presencia de cofactores. La cadena de reacciones tiene capacidad para retroalimentarse y amplificarse generando a partir de pocas moléculas, una generación casi explosiva de trombina, capaz de pasar el fibrinógeno a fibrina. Por razones didácticas se hace una división entre "vía intrínseca" y "vía extrínseca" (Fig. 1)

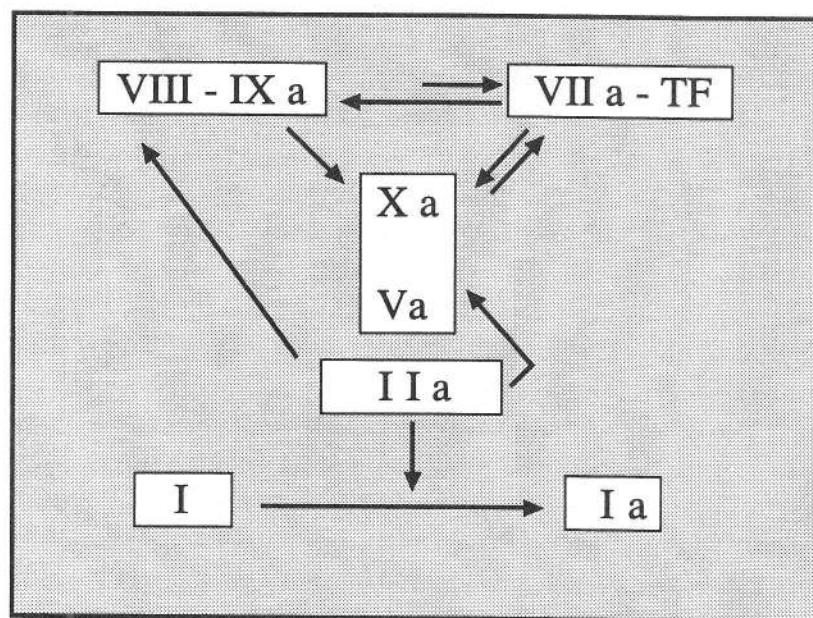


Fig. 1 Esquema de la cascada de coagulación.

En la vía intrínseca todos los factores necesarios están presentes en la corriente sanguínea y la reacción se desencadena por contacto con una superficie cargada negativamente. En la vía extrínseca la reacción se inicia con un factor que no está presente en la sangre, **factor tisular** (FT) (5), que es una lipoproteína presente en la membrana de ciertas células: epiteliales, fibroblastos perivasculares, tumorales o que se expone en estados patológicos en monocitos y macrófagos activados. Cuando se expone el FT se une al factor VII circulante, que es la única proenzima que posee alguna actividad. El complejo factor VII/FT activa trazas de factor X. Este Xa rápidamente se une a los fosfolípidos de FT y convierte el

VII unido en VIIa, de mucha mayor actividad. Este nuevo complejo generado **FT/VIIa** actúa eficientemente sobre sus dos sustratos fisiológicos, **factor X y factor IX**. Por lo tanto la exposición de la sangre al FT afecta al factor X en forma directa por acción del FT/VIIa y en forma indirecta a través del **IXa/VIIa/FT**.

Ambas rutas de activación del factor X son necesarias para una hemostasia normal. Así, las hemofilias, deficiencias congénitas del factor VIII o factor IX, presentan problemas hemostáticos pese a tener la vía extrínseca intacta. Lo mismo podría decirse de los déficits congénitos de factor VII con vía intrínseca normal.

El **factor Xa** juega un papel importante en la regulación de la coagulación dependiente del FT. Las primeras moléculas formadas activan al factor VII unido al FT; luego, cuando hay más moléculas de factor Xa, éstas se unen a un inhibidor de la vía extrínseca llamado **TFPI** (tissue factor pathway inhibitor), **EPI** (extrinsic pathway inhibitor) o **LACI** (lipoprotein associated coagulation inhibitor) (6) y se forma un complejo cuaternario **TFPI/Xa/VIIa/FT** inactivo. Al inhibirse Xa

disminuye su concentración y si ésta no es mantenida por la generación de nuevas moléculas por la vía de VIII-IX, no tiene lugar una hemostasia normal.

La trombina generada a partir del Xa inicial es suficiente para inducir la agregación plaquetaria (tiempo de sangría normal en hemofilia) pero es insuficiente para garantizar una hemostasia normal para lo que se requieren más moléculas que amplifiquen la vía.

La trombina formada, actuaría sobre el fibrinógeno plasmático transformándolo en fibrina y, al mismo tiempo activaría al **factor XIII** plasmático encargado de entrecruzar cadenas vecinas dando lugar a la fibrina estabilizada.

La activación de la coagulación en forma incontrolada llevaría a una trombosis local o generalizada. Se necesitan mecanismos regulatorios para lo cual contamos con inhibidores naturales, **TFPI**,

AT III, **proteína C**, **proteína S** y **prostaciclina** (Fig. 2)

La **antitrombina III** (AT III) (7) es el inhibidor fisiológico más importante ya que inactiva IIa, Xa y en menor grado IXa XIa. La heparina produce un cambio conformacional en la molécula de At III aumentando su afinidad por los sustratos. (Fig. 3)

El endotelio cuenta en su superficie con cadenas de proteoglicanos que cumplen la misma función "in vivo" que la heparina. También debe el endotelio su capacidad no trombogénica a una proteína integral de su membrana, la trombomodulina, capaz de unirse a la trombina y activar la proteína C (8). Esta PCa se une a otra proteína circulante, proteína S y, en presencia de fosfolípidos catalizan la proteólisis de los factores VIIIa y Va inactivándolos. (Fig. 4)

En el endotelio se sintetiza además prostaciclina, derivado metabólico del ácido araquidónico que inhibe la adhesión y agregación plaquetaria. (Fig. 5)

Cuando la fibrina ya ha cumplido su función hemostática, el sistema fibrinolítico asegura su

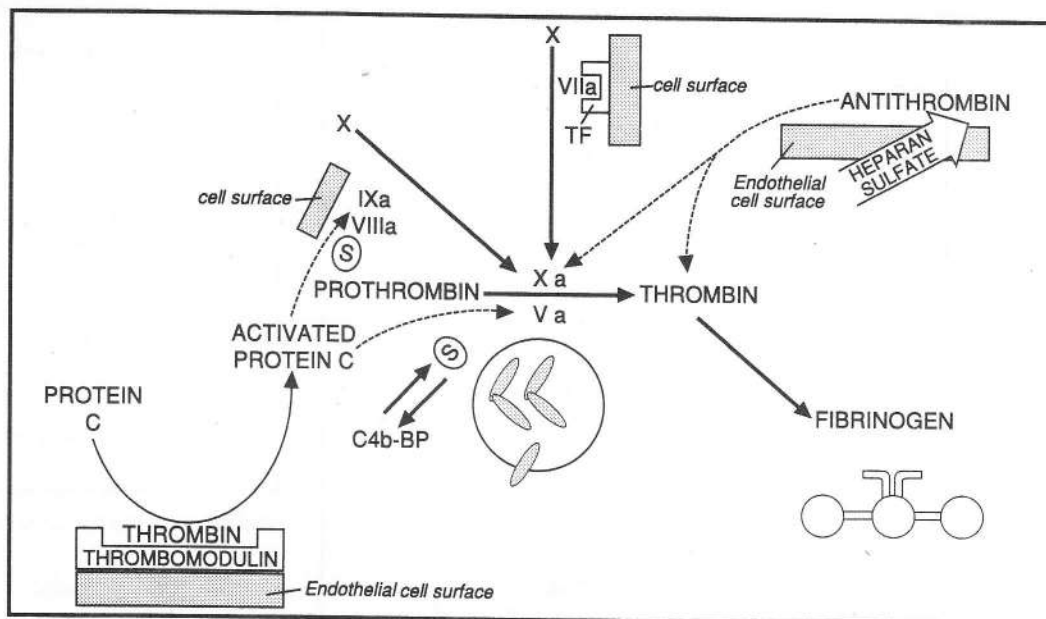


Fig.: 2 Modelo de generación de Xa y trombina "in vivo" por la cascada de la coagulación y su regulación por los mecanismos anticoagulantes: Heparansulfato-ATIII, Proteína C-Trombomodulina-Proteína S. (Blood 70:2 Agosto 1987).

eliminación. La trombina y la hipoxia celular que produce la oclusión vascular, estimulan en el endotelio la li-

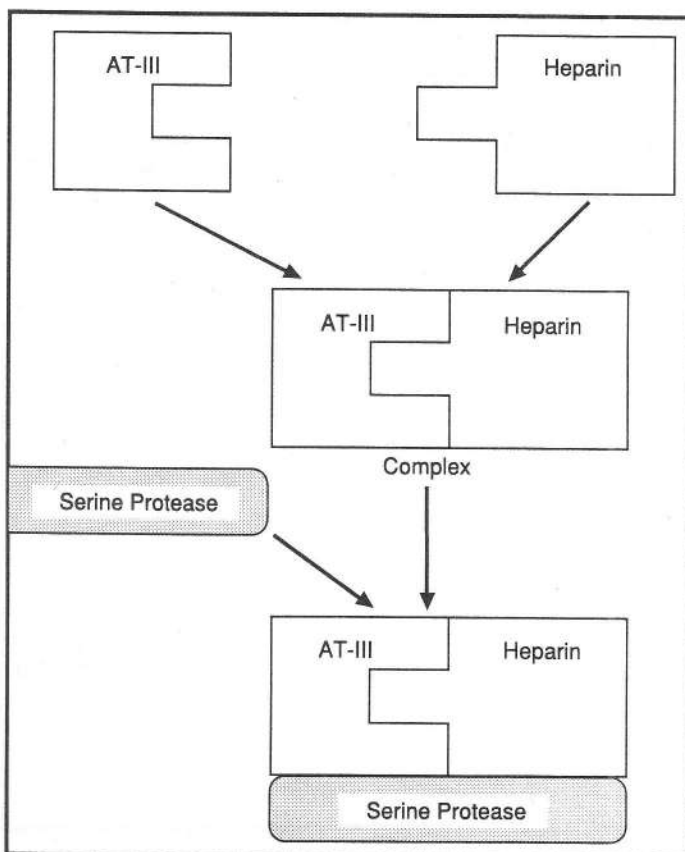


Fig.: 3 Formación esquemática del complejo AT-II- Heparina e inactivación de la serinoproteasa (4).

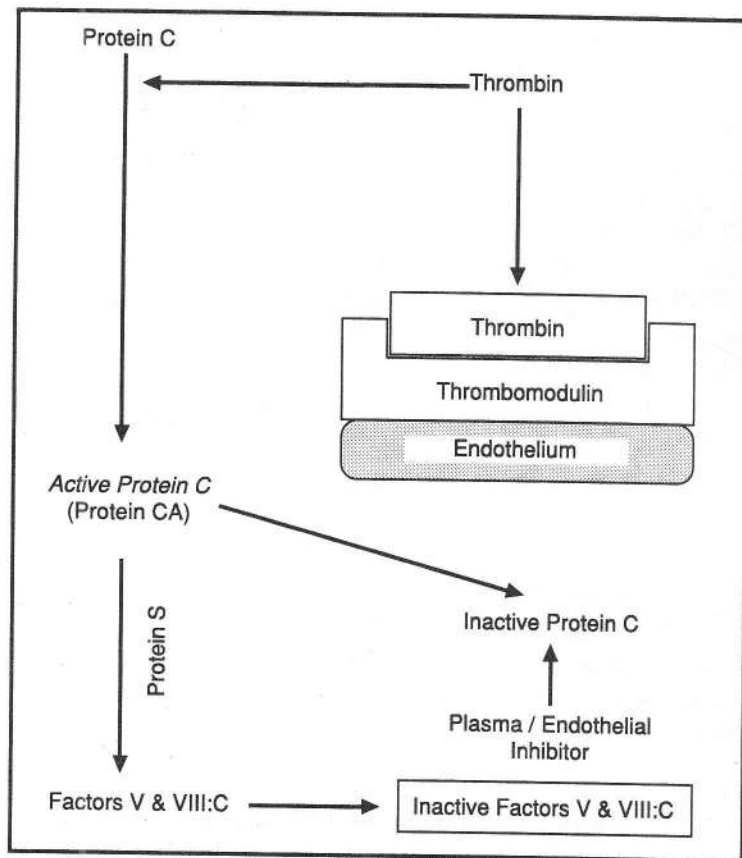


Fig.: 4 Esquema de activación de proteína C y su acción inhibitoria sobre los factores VIIIa y Va (4).

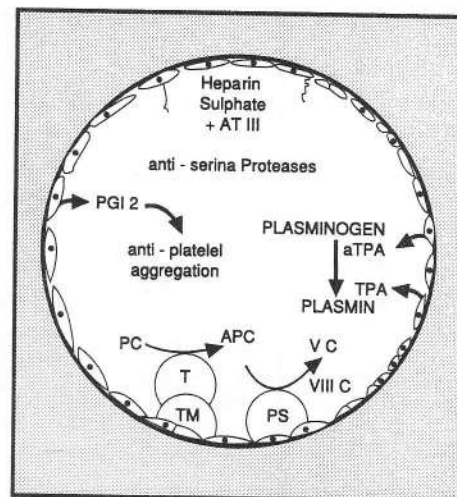


Fig.: 5 Mecanismos de la tromborresistencia endotelial.

beración de activador tisular del plasminógeno, t-PA, (tissue plasminogen activator), potente activador del plasminógeno en presencia de fibrina. El plasminógeno se transforma en plasmina y ésta degrada a la fibrina en fragmentos de distinto tamaño (X, Y, D, E) denominados en forma colectiva PDF. (fig. 6) La plasmina es inhibida por la alfa 2 antiplasmina (α₂AP).

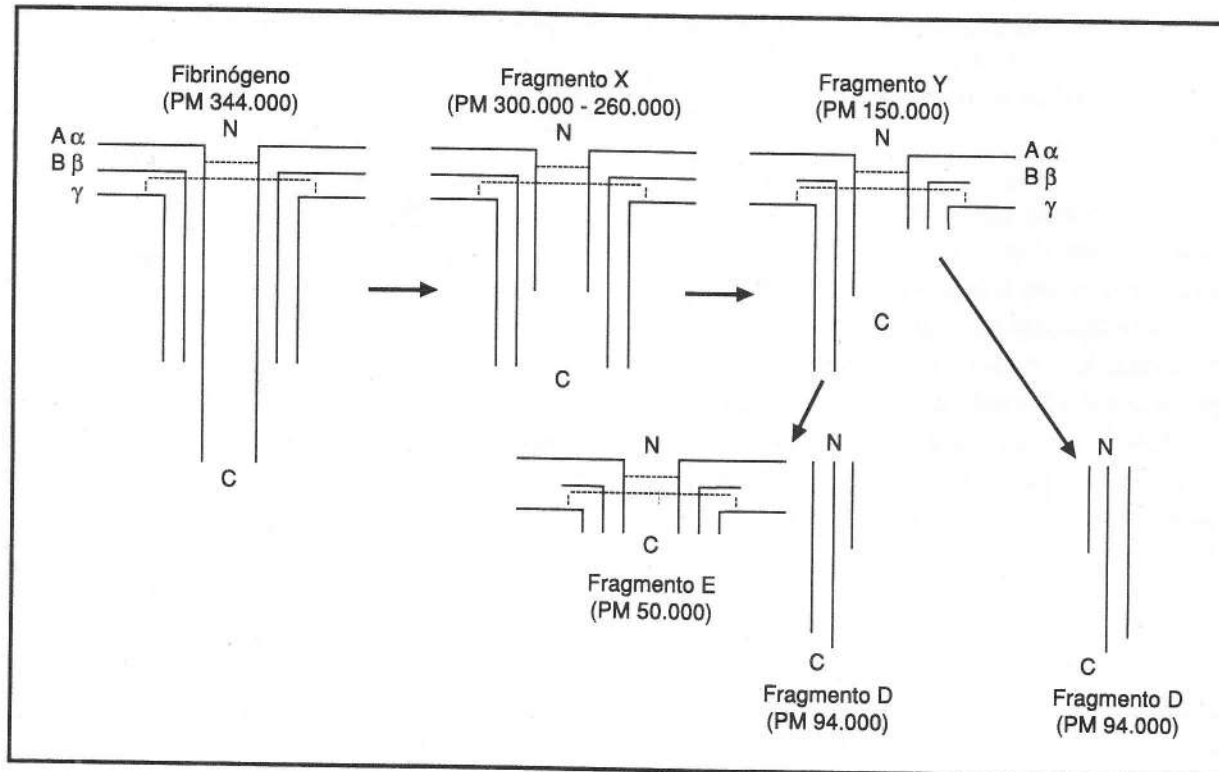


Fig.: 6 Diagrama esquemático de acción de la plasmina sobre el fibrinógeno. El peso molecular del fragmento X depende de la cantidad de material peptídico liberado a partir del extremo C-terminal de las cadenas y si se han hidrolizado péptidos a partir de los extremos N-terminal de las cadenas B (de Gaffney P.J., 1977).

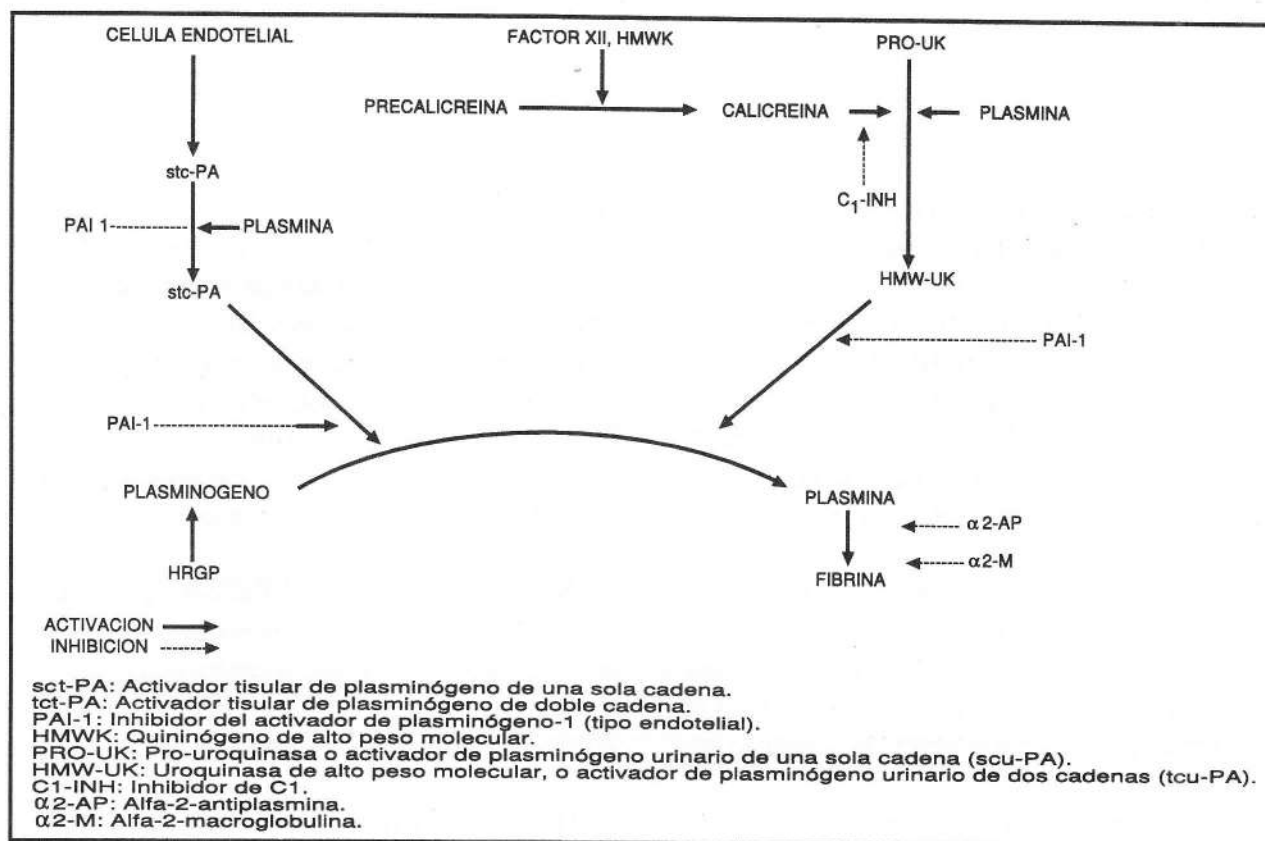


Fig.: 7 Esquema de activación e inhibición del sistema fibrinolítico (de Bachmann F., 1987)

El plasminógeno y el t-PA se unen a la fibrina formando un complejo ternario. El plasminógeno unido, es activado por el t-PA a plasmina y sólo cuando su concentración supera la de la α_2 AP también entrecruzada en la fibrina, comienza la lisis del coágulo. Cuando la plasmina en exceso se libera al plasma, puede ejercer su acción proteolítica sobre otras proteínas (factor VIII, factor V, fibrinógeno). Para que esta acción lítica generalizada se frene es necesario que la plasmina sea inhibida por su inhibidor específico, la α_2 antiplasmina.

El sistema fibrinolítico puede ser frenado por los inhibidores de sus activadores, denominados **PAI** (plasmin activator inhibitor). El más importante, el PAI, es sintetizado y liberado por la célula endotelial. (Fig. 7)

2 FISIOPATOLOGIA DE LA TROMBOSIS EN LA NEOPLASIAS

Bajo circunstancias normales la función del mecanismo hemostático normal es mantener la fluidez de la sangre. En respuesta a una injuria endotelial el sistema la repara formando un trombo apropiado a la misma. Cuando la activación protrombótica sobrepasa la capacidad inhibitoria o se enfrenta con un mecanismo antitrom-

bótico disminuido, sobreviene una trombosis inapropiada por lo excesiva.

Las alteraciones de la hemostasia en las neoplasias se conocen desde hace ya mucho tiempo. Trosseau fue el primero en reconocer esta asociación en 1865. (9)

Las alteraciones son usualmente complejas y trombosis y hemorragias pueden ser causados por múltiples mecanismos originados en la célula tumoral misma o por tratamientos administrados.

La hipercoagulabilidad puede presentarse en distintos grados y causar una CID fulminante o, en muchos casos, coexistir como CID crónica con trombosis recurrentes.

En muchos tejidos tumorales se observa la presencia de fibrina "in situ". Evidencias experimentales demuestran que el depósito de fibrina inducido por la célula tumoral facilita su proliferación. El pasaje de fibrinógeno al tejido extravascular en un tumor se calcula en 0,4 mgr/gr/hora, 5 veces más que en un tejido normal. Este flujo desde el plasma al fluido intersticial del tumor, como el de otras proteínas de alto peso molecular, que normalmente no atraviesan la membrana endotelial,

se relacionaría con la producción por la célula tumoral de un **factor de permeabilidad vascular** (FPV) (10).

El origen del factor XIII sería también plasmático o proveniente de macrófagos asociados al tumor. Este factor XIII es capaz de entrecruzar la fibrina con la célula tumoral luego de lo cual ésta se muestra altamente maligna. Para proliferar la usa como estroma, orientando el crecimiento de nuevas células endoteliales alrededor de las mallas de fibrina (angiogénesis) generando luego la luz tubular de los vasos de neoformación.

La frecuencia de la asociación trombosis y enfermedad maligna (12) nos lleva a analizar el tema usando como guía la teoría de Virchow, quien propone como fisiopatología de la trombosis una alteración en cualquiera de los tres componentes del sistema hemostático:

- * 1) Flujo sanguíneo
- * 2) Pared vascular
- * 3) Composición de la sangre

1) ANORMALIDADES EN EL FLUJO

Entre ellas

- * Inmovilización
- * Largos períodos de reposo
- * Compresión por masas tumorales
- * Estasis por alteraciones cardíacas
- * Hiperviscosidad

La inmovilización y reposo son comunes en pacientes cancerosos y el estasis provocado disminuiría la depuración de los factores activados. La hipoxia consecuente dañaría el endotelio.

La hipoxia se acentúa en los casos de anemia severa. También son comunes en estos pacientes las fallas cardíacas congestivas crónicas o post quimioterapia cardiotóxica que también producen estasis e hipoxia.

Las disproteinemias (macroglobulinemia de Waldstrom y en menor grado mieloma Ig G, Ig A) aumentan la viscosidad de la sangre. También tiene este efecto el mayor número de células presentes en la leucemia nolinfocítica aguda y en la policitemia vera, que además, por la menor velocidad interactúan más con la

pared celular (13).

Los pacientes con policitemia rubra vera (PRV) presentan complicaciones trombóticas venosas o arteriales, entre el 30 % y 50 % de los casos. En las leucocitosis severas los síntomas de disnea, alteración mental y hemorragias cerebrales son más comunes en las leucemias mieloides (CML) que en las linfoides (CLL) porque el mayor tamaño de las células favorece el agregado de leucocitos, hiperviscosidad y formación de trombos. (14)

2) ANORMALIDADES EN LA PARED VASCULAR

Las propiedades tromboresistentes del endotelio son alteradas por las células tumorales (15).

TIPOS DE INJURIA VASCULAR

- * TIPO I Alteración funcional sin cambios morfológicos.
- * TIPO II Denudación endotelial con lesión de la íntima.
- * TIPO III Denudación endotelial con lesión de la íntima y la media.

En las neoplasias se encuentran los tipos II y III en los que la lesión es más intensa y los mecanismos endoteliales de tromboresistencia dejan lugar a los de trombogénesis para detener una eventual hemorragia. Se agregan las plaquetas y hay formación de trombina con liberación de PAI que inhibe la fibrinólisis.

Un émbolo de células tumorales puede desprenderse y adherirse al endotelio produciendo microinjuria. El daño endotelial causado por la célula tumoral lleva a: a) la internalización y degradación de la trombomodulina que tiene actividad antitrombótica; b) a la disminución en la síntesis de **t-PA**, fibrinolítico y de prostaciclina, potente antiagregante. Se resiente así la capacidad antitrombótica del endotelio (1).

3) ANORMALIDADES EN LA COMPOSICION DE LA SANGRE

En pacientes con enfermedades malignas es frecuente hallar elevados niveles de **factor V, VII, VIII, fibrinógeno y plaquetas** pero mientras circulen inactivos no son causales de trombosis. Sí cuando son activados por sustancias procoagulantes; más aún en casos de insu-

ficiencia por metástasis hepática, en los que se ve disminuída la eliminación de los factores activados y la síntesis de inhibidores.

Esta activación de los factores de la coagulación, o las plaquetas por el tumor puede ocurrir por varios mecanismos:

a. Activación plaquetaria mediada por células tumorales.

b. Elaboración de sustancias procoagulantes por monocitos y macrófagos activados por la célula tumoral.

c. Elaboración directa de sustancias procoagulantes por células tumorales.

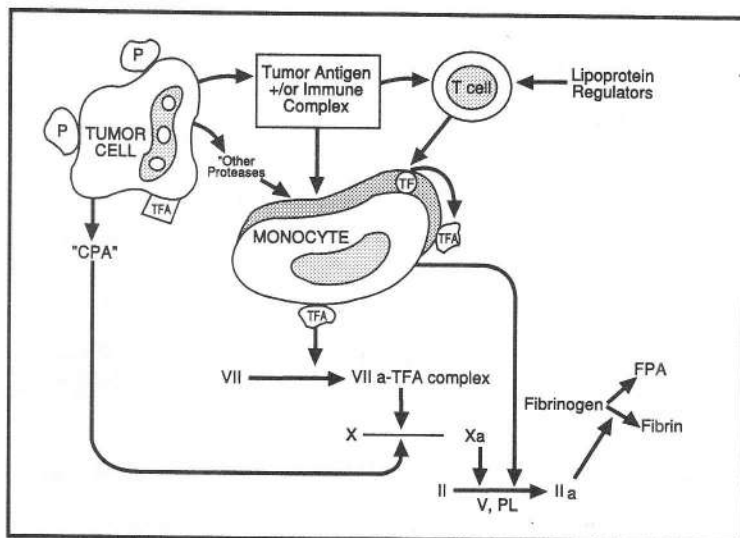


Fig.: 8 Esquema de la activación de la coagulación en las neoplasias. (9).

a. Activación plaquetaria mediada por células tumorales

Las plaquetas que se agregan alrededor del tumor, son activadas y liberan material que atrae más plaquetas. El mecanismo por el cual aumenta la agregabilidad plaquetaria incluye: (a) la generación de trombina o activación del "factor X" por la célula tumoral; (b) producción de adenosin di fosfato (ADP) por la célula tumoral que es un inductor de agregación plaquetaria; (c) activación del metabolismo del ácido araquidónico principal precursor de las prostaglandinas y también inductor de agregación plaquetaria. (18) Sin embargo, no está claro si las alteraciones plaquetarias del cáncer se deban a cambios producidos en la plaqueta misma o en el sistema de coagulación que activa a la plaqueta y la hace hiperagregable.

b. Elaboración de sustancias procoagulantes por monocitos y macrófagos activados.

En condiciones patológicas monocitos y macrófagos exponen factor tisular (FT) y pueden por tanto activar el factor VII e iniciar la vía extrínseca de la coagulación. La estimulación de monocitos ocurre en los tumores por antígenos tumor específicos, complejos inmunes o proteasas. Las células T juegan un importante rol en la regulación de esta expresión de factores procoagulantes y actividad de factor tisular. (9)

Estudios de monocitos en pacientes con cáncer

han demostrado aumento de su actividad procoagulante y que son capaces de producir en algunos casos activadores directos de la protrombina. (9)

Macrófagos asociados con el tumor en pacientes con cáncer de pulmón mostraron un aumento "in situ" de actividad procoagulante mayor que los monocitos periféricos sugiriendo que el cáncer modula la respuesta de los monocitos. (19-b) (Fig. 8)

c. Elaboración directa de sustancias procoagulantes por las células tumorales.

Algunas **cisteína proteasas** elaboradas por células tumorales (cáncer de mama, colon, riñón) son activadoras del factor X, lo mismo que algunas **glicoproteínas** de cánceres productores de mucus (tumores gastrointestinales). En algunos tumores sólidos y en la leucemia promielocítica aguda hay elaboración de factor tisular (leucemia mieloide crónica, leucemia linfóide, sarcoma osteogénico y cáncer de próstata). Este mecanismo parece ser mas potente que el de activación del factor X.

Ejemplo de este comportamiento lo encontramos en el carcinoma de células pequeñas de pulmón (small cell carcinoma of the lung, (SCCL). Por estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos específicos para los componentes individuales de la coagulación y fibrinolisis, se detectó presencia de factor tisular en las mem-

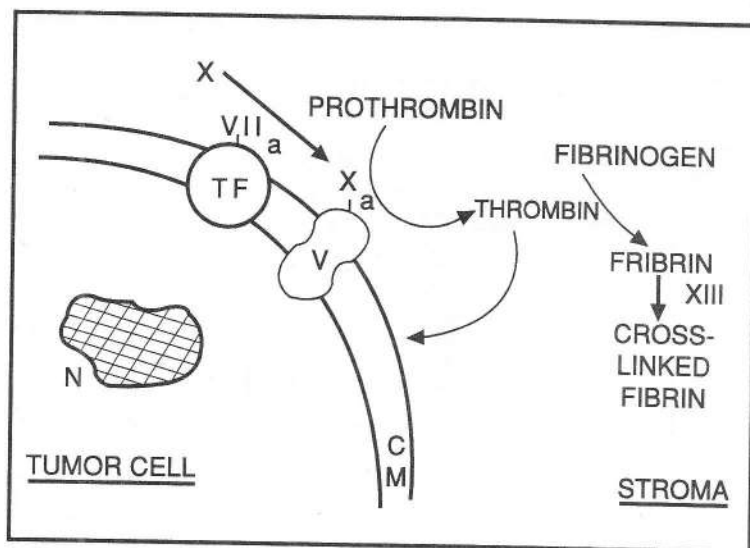


FIG. 9 Interacciones postulas entre coagulación y tumor "in situ" en cáncer de pulmón a células pequeñas (SCCL) (16).

branas celulares y presencia de fibrina entrecruzada por acción de trombina y factor XIII (16) (Fig. 9).

II CLASIFICACION DE LOS TUMORES DE ACUERDO A SU INTERACCION CON LOS MECANISMOS DE COAGULACION Y FIBRINOLISIS

En un intento de agrupar los tumores basados en su relación con las reacciones de coagulación o fibrinólisis, Zacharski y colaboradores (2) publicaron en 1992 la siguiente clasificación.

TIPO I

Células tumorales con mecanismos de coagulación intacto que lleva a la formación de fibrina en la periferia del tumor pero que tienen la capacidad fibrinolítica disminuida.

- a) Carcinoma de pulmón a células pequeñas (SCCL)
- b) Carcinoma renal (RCC)
- c) Melanoma maligno. (MM)

TIPO II

Células tumorales que expresan activadores del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) pero fallas en el mecanismo de la coagulación.

- a) Cáncer de pulmón a células no pequeñas (NSCCL)
- b) Cáncer de colon
- c) Cáncer de próstata
- d) Cáncer de mama

TIPO III

Otros

- a) Linfomas
- b) Mesoteliomas

4) INCIDENCIA DE MALIGNIDAD EN PACIENTES CON TROMBOSIS

Las trombosis venosas que ocurren sin que estén presentes los factores que habitualmente predisponen a ella hacen sospechar la presencia de un cáncer oculto. El tromboembolismo paraneoplásico puede preceder al diagnóstico del cáncer en meses o años y es clínicamente indistinguible del producido por otras causas.

Hay ciertas complicaciones trombóticas que están claramente asociadas con cáncer (12)

1 - Tromboflebitis migratoria superficial (Síndrome de Trousseau)

Tromboflebitis superficial recurrente que involucra múltiples e inusuales sitios. Está asociada frecuentemente a cáncer de pulmón, páncreas, próstata, estómago y colon en ese orden.

2 - Endocarditis trombótica no bacteriana

Caracterizada por vegetaciones endoluminales asépticas que pueden dañar las válvulas cardíacas. La manifestación clínica es una embolización sistémica, relacionada a su morbilidad y mortalidad. Generalmente se presenta con émbolos arteriales en la circulación cerebral.

3 - Trombosis de la vena hepática (Síndrome de Budd Chiari) síndrome y trombosis de la vena porta.

Causada por varias enfermedades sistémicas pero esta trombosis está notablemente asociada con desórdenes mieloproliferativos y ciertos tumores sólidos como hepatomas y carcinoma de células renales y adrenales.

4 - Trombosis arterial digital o cerebro microvascular

Son complicaciones trombóticas de pacientes con síndromes mieloproliferativos como la trombocitemia y la policitemia vera.

5 - Manifestaciones trombóticas raras

El infarto intestinal puede ser síntoma de cáncer renal. Las trombosis cerebrales o de las venas sinuales pueden ser complicaciones de trombocitemia.

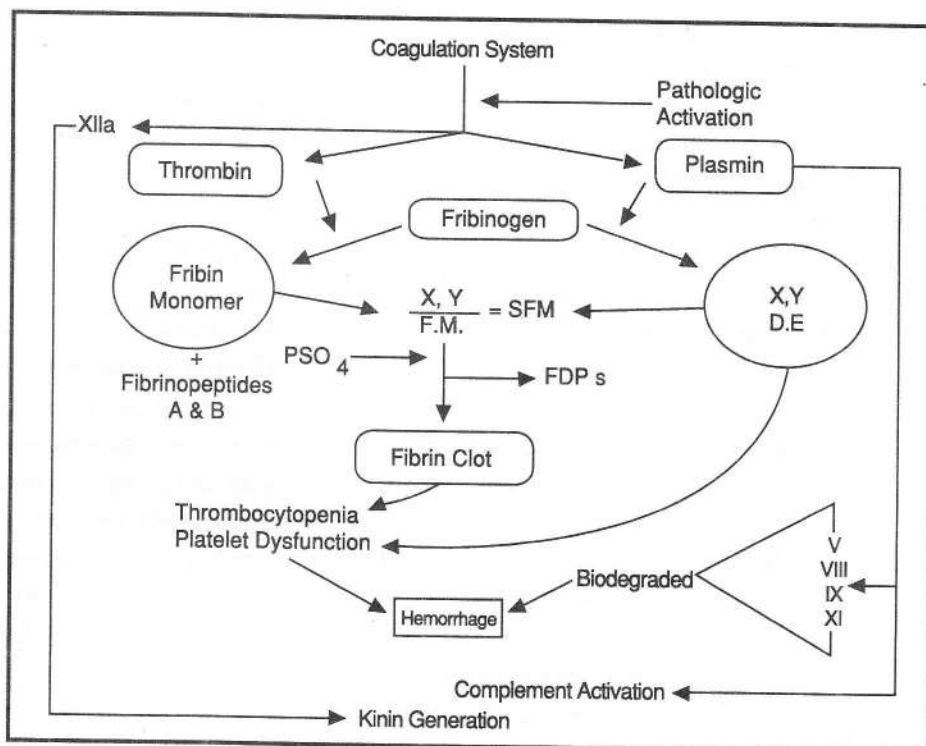


Fig. 10 Patofisiología de la CID. (4)

5) Neoplasias malignas y coagulación intravascular diseminada (CID)

La trombosis que se observa generalmente en los pacientes cancerosos puede ser una manifestación de una CID compensada que puede desembocar por algún factor desencadenante añadido, en una CID generalizada con o sin fibrinolisis patológica secundaria.

La CID es un síndrome patológico en el cual las manifestaciones son en parte consecuencia de la formación inapropiada de trombina. Esta cataliza la cascada de la coagulación con el consiguiente consumo de fibrinógeno y otras proteínas. A los mecanismos de activación de la coagulación por el cáncer ya descritos, sumáramos:

1.- La alteración de la célula endotelial; que puede ocurrir por alguna infección de las que generalmente complican los neoplasmas o por tratamientos administrados.

2.- La injuria tisular por invasión de la célula tumoral misma. (18) (Fig. 10)

En la CID existe todo un espectro gradual de activación que se inicia cuando se dan las circunstancias

predisponentes y acaba en la CID descompensada, pasando por situaciones intermedias en las que las alteraciones biológicas y clínicas no son tan notorias. Es bien conocido que las manifestaciones clínicas pueden depender de dos causas:

1. El depósito de fibrina origina una necrosis isquémica que afecta con más frecuencia a riñón, pulmón, suprarrenales e hipófisis;

2. La depleción de plaquetas y factores de la coagulación; activación secundaria de la fibrinolisis y acción anticoagulante de los **productos de degradación de fibrinógeno / fibrina** (PDF), determinan la aparición de un síndrome hemorrágico.

Ambos tipos de manifestaciones clínicas, trombosis y hemorragia pueden presentarse en forma simultánea o con predominio de una u otra. Una respuesta fibrinolítica exacerbada, además de eliminar la fibrina depositada, llevará a un estado lítico sistémico y a la eliminación del tapón hemostático allí donde se sitúe, favoreciendo la diátesis hemorrágica. (19)

Muchos tumores diseminados causan CID

crónica pero esta permanece asintomática. Cerca del 75 % de ellos desarrollan evidencias clínicas, el 25 % de los cuales es un evento trombótico. (20)

NEOPLASIAS ASOCIADOS COMUNMENTE CON CID (4)

- Leucemia aguda
- Próstata
- Páncreas
- Gastrointestinal
- Mama
- Pulmón
- Ovario
- Melanoma
- Mieloma
- Otros síndromes mieloproliferativos

Las alteraciones en la **leucemia aguda (LA)** en general son múltiples (20). Si bien varía la incidencia, las manifestaciones clínicas de CID difieren en cada paciente y muchas veces se encuentran pruebas alteradas de laboratorio sin sintomatología. Esto lleva al interrogante si se debe tratar o no al paciente con CID subclínica.

La **leucemia promielocítica aguda (LPA)** tipo M3 constituye una entidad muy estudiada dentro de las LA en la que la CID se acompaña de una respuesta fibrinolítica secundaria exacerbada. Los estudios de coagulación revelan una activación de la coagulación con disminución de la proteína C pero con una antitrombina III normal. Hay aumento de los complejos trombina - antitrombina III (TAT) pero la concentración de los complejos plasmina-Alfa2 antiplasmina (PAP) es notablemente mayor, lo que indicaría el predominio de la fibrinólisis en esta situación.

El resto de los subtipos de **leucemia aguda no linfocítica (LANL)** se encuentran dentro de un grado intermedio de respuesta fibrinolítica, con significativas diferencias en los niveles de complejos PAP entre estos subtipos y la leucemia M3 (19).

Al evaluar los test de coagulación en LA no se debe perder de vista el hecho de que las anormalidades pueden deberse a la presencia de las células leucémicas.

Estas son las que infiltran la pared de los vasos y liberan sustancias procoagulantes y profibrinolíticas. El objetivo del tratamiento debe ser detener la proliferación celular, lo que influenciará favorablemente las anormalidades de la coagulación. (23)

En muchas circunstancias hay un aumento de las manifestaciones clínicas al comienzo de la quimioterapia ya que se liberan a la circulación productos de la lisis celular. Esto está asociado con una alta mortalidad (20 al 47 %) en este período de inducción a la remisión.

El uso de sustancias capaces de inducir la diferenciación y maduración de las células malignas como parte de la terapia de las neoplasias disminuiría la incidencia de CID así como la de infecciones debidas a la pancitopenia que acompaña a la quimioterapia.

El ácido "trans retinoico" (ATR) está siendo muy estudiado en el ámbito de la oncología. Su mecanismo de acción en el caso de la LPA está asociado con la traslocación y fusión entre el gen de la LPA con el gen del receptor alfa para el ácido retinoico (RAR-Alfa), lo que lleva al bloqueo de la diferenciación granulocítica en el estadio de promielocito (15, 17). Este gen de fusión se hace dependiente de ATRA y permite la restauración de la diferenciación celular de las células leucémicas a granulocitos maduros. (23)

Cuando el ATR es eficaz los PDF disminuyen en pocos días. (24) Sin embargo el ATR no es capaz de erradicar la enfermedad y además los pacientes se hacen refractarios a nuevos tratamientos. Un nuevo enfoque asocia un pre tratamiento con ATR con otros inductores de la diferenciación celular como hexametilénbisacetamida (HMBA), Vi D3 o forbol acetato. (25) (26)

Se ha debatido si el **cáncer de próstata** se asocia a una fibrinólisis primaria o a una CID. En realidad pueden ocurrir ambos procesos. El tejido prostático maligno contiene materiales procoagulantes que al ser liberados a la circulación desencadenan una CID con la consecuente fibrinólisis. Eso explica por qué desde el punto de vista del laboratorio el carcinoma de próstata puede presentarse a menudo como un síndrome fibrinolítico y hemorrágico. (4)

El **carcinoma pancreático** se asocia clásica-

mente a la tromboflebitis migratoria. Cuando el carcinoma se presenta en cuello o cola de páncreas hay un mínimo de obstrucción ductal y grandes cantidades de tripsina se liberan a la circulación. La tripsina es una enzima con actividad trombínica lo que puede desencadenar la CID. La manifestación clínica es trombosis en vez de hemorragia. En cambio cuando el carcinoma es en cabeza de páncreas la obstrucción ductal es pronunciada y sólo se liberan mínimas cantidades de tripsina. Es entonces muy poca la asociación con trombosis. (4)

Los **tumores sólidos** diseminados proveen varios mecanismos para la CID, uno de los cuales es la simple neovascularización del tumor, ya que los nuevos vasos están formados por una membrana basal anormal, que facilita la activación del sistema procoagulante. Además las células tumorales liberan y exponen factor tisular capaz de activar la cascada. Otros tumores sólidos, como los cánceres gastrointestinales, son productores de mucinas activadoras directas del factor X lo que clínicamente se manifiesta por una CID crónica o aguda.

Estudios histoquímicos de tejidos de **tumores malignos de mama** comparados con **fibroadenomas** muestran significativas diferencias en la composición del estroma del tumor. Los resultados demuestran que los factores que componen el sistema de la fibrinólisis están presentes en tumores benignos y malignos. Las células cancerosas muestran igual intensidad de tinción para activador tisular del plasminógeno tipo uroquinasa (uPa) o tipo tisular (tPA) que las células epiteliales del fibroadenoma. Sin embargo las células situadas en la periferia del tumor maligno mostraron poca expresión de PAI-I (inhibidor del activador del plasminógeno). En el tejido perialveolar del tumor benigno, se demostró la presencia de muchas células con alto contenido en PAI-I. (7) Todo esto permite la progresión del cáncer que remueve enzimáticamente la matriz que lo envuelve y la reemplaza por otra nueva. Análisis de correlación entre activadores e inhibidores (PAs y PAI) y el potencial metastásico del cáncer de mama demuestran que los pacientes con tumores conteniendo altos niveles de uPA tienen períodos libres de enfermedad más cortos y menor sobrevivencia. (21)

Si bien en los tejidos tumorales puede estar acti-

vado el sistema de la fibrinólisis, esto no se expresa en la circulación sistémica, salvo en el caso del cáncer de próstata.

Estudios hechos en pacientes con **cáncer de pulmón** antes y después de la quimioterapia encuentran incrementos en fibrinopéptido A (FPA), indicador de aumento de acción trombínica, y de una disminución de la actividad fibrinolítica reflejada en un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI 1), lo que se podría relacionar con la gran incidencia de fenómenos trombóticos posteriores a la quimioterapia. Se supone que el tratamiento produce daño a nivel endotelial, lo que finalmente sería la causa de la trombosis. (22)

Todos los casos de CID provienen de un mecanismo desencadenante que no siempre es fácil de identificar en el cáncer. En una infección, atacando al agente patógeno con la antibioticoterapia adecuada, en general, dentro de las 48-72 hs. puede cesar el proceso de CID causado por aquella. En el cáncer la situación se hace más difícil ya que no siempre el neoplasma es accesible a la terapia efectiva.

Salvo las excepciones de las neoplasias de mama, de próstata y hematológicas, donde la CID puede ser controlada por la quimioterapia específica, si el mecanismo patógeno no es sensible a la terapia, la CID persiste como parte del cuadro clínico y requiere intervenciones específicas para su tratamiento.

6) HEMORRAGIA Y ENFERMEDADES MALIGNAS

TUMORES SOLIDOS Y HEMORRAGIA

Como ya se dijo, los fenómenos de trombosis son los más frecuentes en tumores sólidos y un cuadro hemorrágico puede ser secundario a una CID. Esta puede ser de bajo grado o crónica, o fulminante. En la crónica la manifestación más común es el sangrado de mucosas, púrpura o equimosis asociados a trombosis. La CID fulminante se acompaña de sangrado explosivo en varios sitios simultáneos no relacionados, por ejemplo: petequias, sangrado gastrointestinal y pulmonar. En estos casos el sangrado es secundario al consumo de plaquetas

y factores procoagulantes y a la fibrinólisis secundaria inapropiada. Los trastornos dependerán en última instancia de la localización del tumor. (10)

Así el **hepatoma** y las metástasis hepáticas presentan déficit en la síntesis de los factores de la coagulación, II, V, VII, IX, X, XIII, fibrinógeno, y de los inhibidores como ATIII, Prot. C y S. También en el hepatoma se ha descrito un fibrinógeno anormal, lo que altera la polimerización de los monómeros de fibrina, contribuyendo al cuadro hemorrágico. (10)

Si existe compromiso de la secreción biliar por metástasis, y falla la absorción de la vit K, los factores K dependientes no se carboxilan y se produce un cuadro de déficit con prolongación del tiempo de protrombina. El hígado también es el encargado de depurar los activadores de la fibrinólisis por lo que su insuficiencia puede contribuir a una hiperfibrinólisis.

Algunos tumores sólidos cursan con catéresis esplénica aumentada, como el carcinoma pulmonar, de mama, de próstata y de colon. Otros pueden producir infiltración medular dando origen a una trombocitopenia. Debemos recordar que un número bajo de plaquetas no es índice directo de hemorragia, depende de la función plaquetaria.

HEMORRAGIA Y LEUCEMIA

Las hemorragias pueden preceder al diagnóstico de leucemia en varios meses. Petequias, púrpuras y equimosis son los síntomas más frecuentes y, junto a otros sitios de sangrado se presentan en el 40 a 70 % de los pacientes con leucemia aguda, siendo causa de muerte en 40 % de los pacientes.

TENDENCIA A LA HEMORRAGIA EN LEUCEMIAS

(Orden descendente de probabilidad) (4)

1. Leucemia promielocítica aguda (FAB M3)
2. Leucemia mielomonocítica aguda (FAB M4)
3. Leucemia mielomonoblástica aguda
4. Leucemia mieloide crónica
5. Leucemia linfocítica crónica

6. Leucemia monocítica

Las leucemias pueden causar hemorragias por diversos mecanismos relacionados con las plaquetas, el sector vascular y el mecanismo de coagulación y fibrinólisis.

PLAQUETAS

Mecanismos de trombocitopenia en las leucemias (4)

1. Infiltración medular
2. Quimioterapia
3. Radioterapia
4. Sepsis
5. CID
6. Esplenomegalia o hiperesplenismo

La capacidad funcional de las plaquetas también puede estar disminuida, con ausencia de gránulos alfa y con poca respuesta a la agregación con estímulos como ADP y adrenalina, como ocurre en la leucemia mieloide crónica, trombocitemia esencial y policitemia vera. Pese a que esta función plaquetaria defectuosa se reconoce como causa de hemorragia en los síndromes mieloproliferativos, no ocurre lo mismo con las LA en las que su participación no está bien definida.

ANORMALIDADES EN LAS PROTEÍNAS DE LA COAGULACION

Algunas leucemias agudas producen infiltración hepática con consiguiente defecto en los factores sintetizados en ese órgano, pero es poco común que ocurra una hemorragia fatal por esta causa.

Se observan también alteraciones en las proteínas relacionadas en la interacción endotelio vascular / plaquetas. Así la fibronectina está disminuida. También se puede encontrar un síndrome de Von Willebrand adquirido en el mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica y policitemia vera.

Los dos mecanismos posibles para esto último serían: o el desarrollo de un inhibidor del factor de Von Willebrand o su proteólisis. (27)

En el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda

con L-asparaginasa se presentan frecuentemente complicaciones trombóticas o hemorrágicas. La acción antitumoral de la droga se debe a que produce una depleción intra y extravascular de L-asparagina. Este aminoácido es esencial para la rápida proliferación de las células leucémicas pero también para la síntesis de proteína C, proteína S, antitrombina III y plasminógeno. El descenso de estos inhibidores naturales de la coagulación precede al de los factores procoagulantes como fibrinógeno y protrombina, situación que favorece las trombosis en las primeras fases del tratamiento con L-asparaginasa y las hemorragias asociadas a plaquetopenia en etapas posteriores.

PARED VASCULAR

En las leucemias agudas los defectos en pared vascular contribuyen al cuadro hemorrágico. Es común el aumento de permeabilidad vascular lo que puede deberse a infiltración por las células leucémicas, trastornos microcirculatorios por la hiperviscosidad, o hematopoyesis extramedular en la pared de los vasos. (10)

FRIBRINOLISIS y CID

Sólo para nombrar algunas relaciones documentadas de hemorragia con fibrinólisis primaria. En la leucemia mieloide crónica se observó un aumento de tPA. El 30 % de las leucemias agudas presentan descenso de PAI y aumento de PAP. Las células blásticas son capaces de liberar activadores de la fibrinólisis.

En el caso de las hemorragias por fibrinólisis secundaria a CID, está comprobada la liberación por los granulocitos de enzimas procoagulantes. En la leucemia mieloide crónica entran a la circulación sustancias derivadas de las mieloperoxidasas con actividad antiheparina y en las leucemias linfocíticas crónicas se ha aislado un compuesto con actividad tromboplastínica.

Una patología que es necesario analizar por separado es la leucemia promielocítica aguda. La hemorragia fue atribuida originariamente a una CID resultante de la acción de sustancias procoagulantes de los promielocitos anormales.

Las células de la leucemia promielocítica aguda son capaces de liberar una cisteína proteasa distinta del factor tisular capaz de activar al factor X. Además son capaces de activar la vía extrínseca por la liberación de una sustancia con actividad de factor tisular. Esta activación lleva a la generación de trombina, aumento de fragmento 1+2 de la protrombina, fibrinopéptido A, y de complejos TAT, incluso se ha propuesto un nuevo mecanismo de activación a través de la interleuquina. (34) (Fig. 11)

Recientes hallazgos respaldan el concepto de

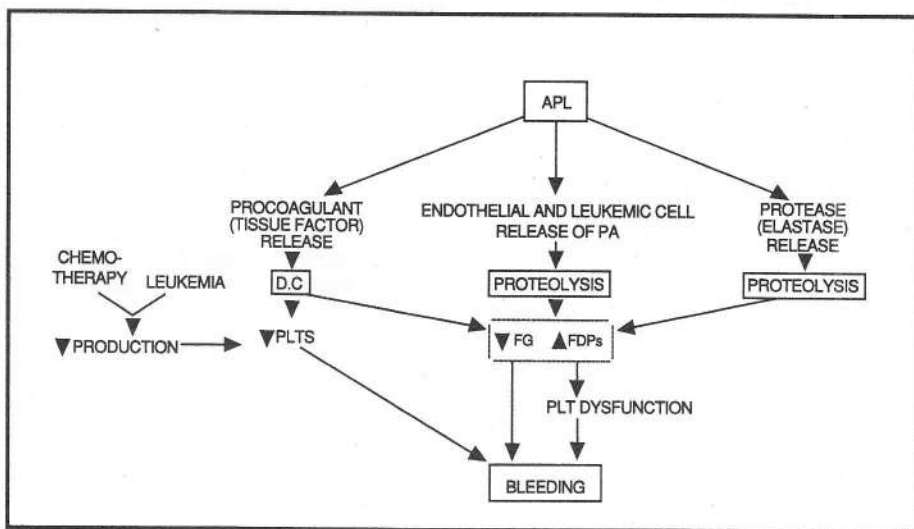


Fig.: 11 Patogénesis de la coagulopatía en las neoplasias. (31) .

una fibrinólisis primaria que jugaría el rol central en la patogénesis de la coagulopatía. Los promielocitos leucémicos han demostrado tener suficiente cantidad de uPA y tPA para generar plasmina.

En la LPA las células producen tcuPA o sea la forma activa del uPA. Por otro lado se ha encontrado en pacientes con LPA actividad disminuida de PAI 1, principal inhibidor del tPA, lo que reafirmaría más el cuadro fibrinolítico. Otros marcadores de fibrinólisis también se encuentran presentes como son el péptido B beta 1-42 (aumentado). En la LPA la actividad de Proteína C es nor-

mal, lo que no ocurre en una CID. Los complejos PAP se encuentran en su máxima expresión.

7) LABORATORIO DE HEMOSTASIA EN LAS NEOPLASIAS

Frecuentemente se encuentran alteraciones de laboratorio en los procesos malignos, pero no siempre se puede predecir las complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Muchos de los tests usados se diseñaron para la evaluación de diátesis hemorrágicas, como el TTPK o el tiempo de protrombina (TP). No se puede afirmar que sus acortamientos signifiquen tendencia a las trombosis, ya que la sensibilidad para este fin es limitada.

Como se describió anteriormente la CID se presenta en muchos pacientes con neoplasia pero su forma aguda, con prolongación de TTPK, y TP, disminución de Factores V, VIII y fibrinógeno y disminución de plaquetas no es lo más común. En general las enfermedades malignas se asocian a una CID compensada, caso en que la concentración de los factores o plaquetas pueden ser normales o aún elevados (12). Cerca del 75 % de los pacientes con CID compensada eventualmente desarrollan manifestaciones clínicas y un 25 % algún tipo de evento trombótico. (4, 22, 30)

Debe tenerse en cuenta que un fibrinógeno o recuento plaquetario normales pueden ser signos de CID aguda si el paciente los tenía elevados con anterioridad. (31)

La media de fibrinógeno en pacientes con enfermedad metastásica y hemostasia normal es de 450-500 mg/dl. Un valor de 200-250 mg/dl puede indicar consumo periférico. Se han observado altas tasas de fibrinógeno en carcinoma de células escamosas, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de cél. renales, carcinoma de ovario y neoplasias testiculares.

Un incremento del fibrinógeno se relaciona con crecimiento tumoral y también depende del estadio de la enfermedad: en neoplasias colorrectales, de mama y de pulmón. Una concentración persistentemente reducida, en ausencia de CID crónica o de fallo hepático, indica un pronóstico favorable, mientras que una elevación en su

nivel puede indicar recurrencia. (2)

Los PDFs son productos de degradación tanto del fibrinógeno como de la fibrina por acción de la plasmina y están aumentados en 80 a 85 % de los casos de CID, y también aumentan en la fibrinólisis primaria. En cambio el dímero D-D es un "neoantígeno" producto de la acción proteolítica de la plasmina sobre la fibrina estabilizada por el factor XIII, por lo que resulta un marcador de fibrinólisis secundaria. Se pueden detectar por EIA o por partículas de látex recubiertas con un anticuerpo monoclonal. (17) Los PDFs y el dímero D-D están más elevados en caso de enfermedad diseminada que en la localizada. Son marcadores sensibles para cáncer temprano de ovario y su nivel aumenta progresivamente al extenderse la enfermedad. (Fig. 12)

El valor disminuido de antirombina III (AT III) se suele usar como índice de CID. La producción de mayor cantidad de factores activados hace necesaria su

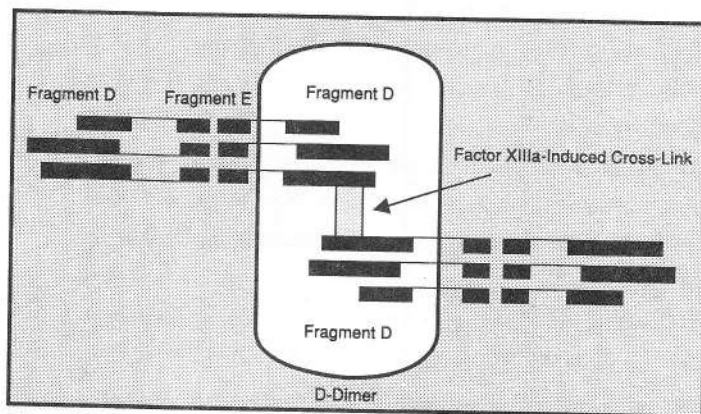


Fig. 12 Formación del dímero D. (4)

combinación funcional con AT III. No es el caso de las neoplasias en las que este inhibidor puede acomplejarse hasta valores normales. Una AT III disminuida puede ser reflejo de insuficiencia hepática más que de consumo ya que se sintetiza fundamentalmente en el hepatocito.

Para detectar el estado pretrombótico, coexistente con muchas formas de neoplasia, se han desarrollado nuevos test que pueden identificar la hiperactividad del sistema de coagulación. El dosaje de los factores activados es difícil debido a su corta vida media y rápida depuración de la circulación; sin embargo se pueden cuan-

tificar por enzimo inmuno ensayo (EIA) o radioinmuno ensayo (RIA) los péptidos, algo más estables, que se liberan durante su activación.

Así se puede usar el dosaje del fragmento F 1+2 de la protrombina, generada al clivarse la protrombina por acción del Factor Xa.

También se ha desarrollado un inmuno ensayo para fibrinopéptido A (FPA) liberado del fibrinógeno por acción de la trombina al convertirse en monómero de fibrina (Fig. 13)

Este FPA se encuentra elevado en muchos tipos de tumores, sus valores son más altos en caso de enfermedad diseminada y crecen progresivamente al acercarse

antirombina III (TAT) y plasmina - alfa 2 antiplasmina (PAP). La valoración de los complejos TAT permite diagnosticar la activación de la coagulación, que es máxima en la CID. Los complejos PAP sólo aparecen cuando hay plasmina libre en el plasma o sea cuando se ha activado la fibrinólisis de manera primaria o secundaria. (Fig. 15) (Fig. 16)

Es importante tener en cuenta que los niveles de trombina-antitrombina III (TAT) no siempre se correlacionan con los de ATIII, por ejemplo, en la leucemia promielocítica Aguda suele haber marcado aumento de TAT con valores de ATIII normales. En la fibrinólisis, en cambio, la generación de complejos PAP sí se asocia con

descenso de la concentración de alfa 2 antiplasmina. (19)

Todas estas técnicas si bien representan un gran avance para la detección precoz de las patologías no siempre están al alcance de un laboratorio común.

Los pacientes con neoplasias pueden presentar muchas alteraciones en la hemostasia. Así, hemorragia o trombosis son, en muchos casos, el evento fatal en pacientes con tumores sólidos metastásicos o alteraciones hematológicas malignas. Las hemorragias asociadas con trombocitopenia inducida por drogas, radiación o invasión medular son las alteraciones más frecuentes. Las

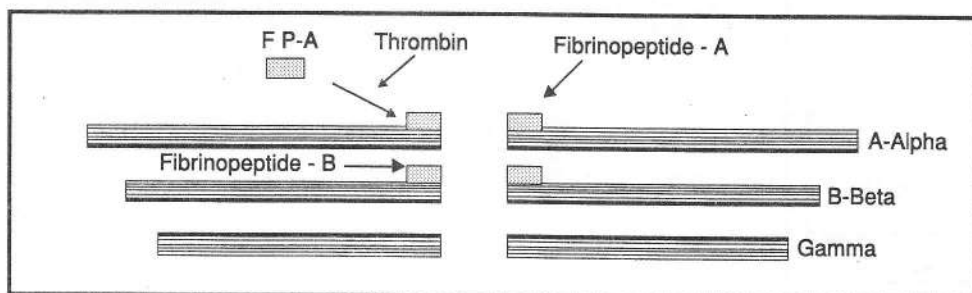


Fig.: 13 generación de fibrinopéptidos A y fibrinopéptidos B (FP-A y FP-B). (4).

el desenlace fatal en muchos tumores sólidos. Su persistente elevación es índice de fallo de la terapéutica (3) y fuerte predictor de recurrencia. Se eleva siempre también en trombosis micro y macrovasculares, así como en CID.

El fragmento B beta 15-42 refleja en cambio la activación de la fibrinólisis y proteólisis de la fibrina por la plasmina. Se dosa concomitantemente con el FPA y puede diferenciar así el diagnóstico de CID del de fibrinólisis primaria. (Fig. 14)

En un estudio hecho en cáncer de pulmón a células pequeñas, se encontró que la relación FPA a B beta es muy útil para predecir la evolución de la enfermedad. Los pacientes en quienes esta relación está elevada, no responden bien a la quimioterapia (2)

La medida directa de trombina y plasmina, las principales responsables del desequilibrio hemostático, no ha sido posible, pero sí se pueden valorar por inmunoensayo los complejos formados por cada una de estas enzimas con sus principales inhibidores: trombina-

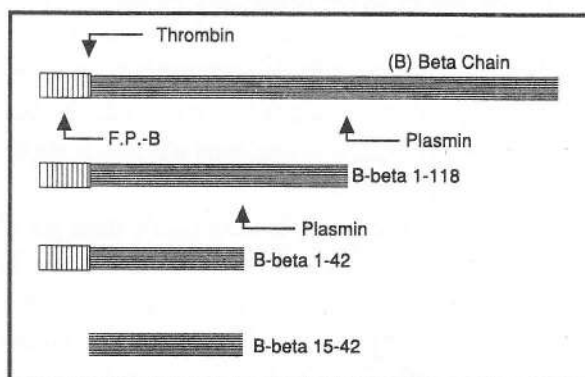


Fig.: 14 Péptidos de la cadena B-beta. (4)

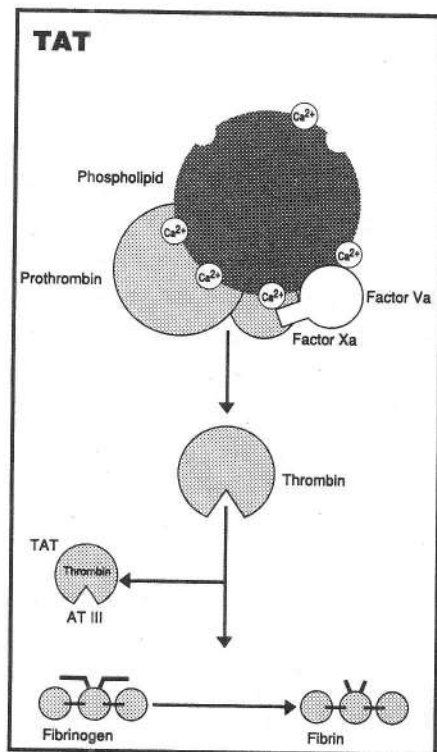


Fig.: 15 Generación del complejo trombina-ATIII (TAT).

trombosis pueden ser muchas veces manifestaciones de una CID crónica que puede expresarse con una hemorragia por activación fibrinolítica. (4)

Hasta hace poco estos desórdenes tromboembólicos eran difíciles de diagnosticar antes del evento clínico patológico. Estudios epidemiológicos han demostrado que la progresiva saturación de la capacidad de tromborresistencia del sistema vascular, lleva a una alteración detectable por marcadores moleculares. La cuantificación de estos marcadores permitiría una mejor identificación de los pacientes de alto riesgo en estado pre clínico, lo cual sería útil para la implementación de terapéuticas precoces.

También sería útil la información dada por el retorno a los valores normales de estos marcadores, lo que indicaría que se logró el efecto terapéutico buscado.

Sin embargo las tecnologías necesarias no son siempre justificables en la relación costo beneficio y será necesario el estudio de grupos numerosos de pacientes

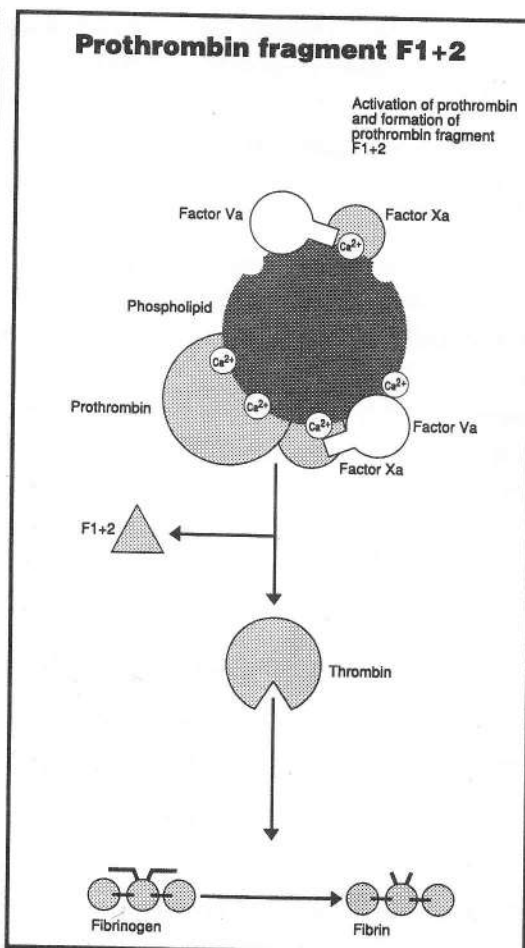


Fig.: 16 Generación del fragmento 1+2 de la protrombina (F1+2).

con patologías determinadas, como sepsis, neoplasias, etc., para determinar un perfil de marcadores que sea útil para el diagnóstico diferencial de una patología dada.

A pesar del costo, algunos como el FPA y Dímero-D, han sido muy útiles en la diferenciación de estados hipercoagulables y CID.

BIBLIOGRAFIA

1. Naschitz J, Yeshurum D. Thromboembolism in cancer. *Cancer*, 1993, 71:4 1384-1390.
2. Zacharski L, Wojtukiewicz M, Constantini V, et al Pathways of coagulation and fibrinolysis activation in malignancy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 1993, 18(1):104-16.
3. Rickles F, Edwards R, Barb Ch., et al, Abnormalities. of blood coagulation. in patients. with cancer. *Cancer*, 1983, 51 :2 301-307.
4. Bick R L, Disorders of thrombosis and Hemostasis. ASCP. Press. Chicago .Ed 1992
5. Felez J, Factor Tisular. El receptor iniciador de la coagulación Instituto de Ricerca Oncológica Barcelona.
6. Sandset M, Abildgaard U, Extrinsic Pathway Inhibitor. *Haemostasis*, 1991, 21 :219-239.
7. Bauer K, Rosemberg R Role of A TIII as a regulator of in vivo coagulation. *Seminars in Hematology*, 1991, 28:1 10-18 .
8. Clouse L H, Com Ph., The regulation of Haemostasis. The Protein C system. *The New England Journal of Medicine*, 1986, 314:20. 1298-1303. 1986
9. Rickles F, Edwards R, Activahon of blood coagulation in cancer. *Blood*, 1983, 62:14-31.
10. Altman R ,Rovier J, Scazziotto A, Trastornos de la hemostasia en enfermedades malignas. *Medicine* 638645. 1994
11. Fredericks , (Goodnight Bleeding disorders in cancer *Seminars in Oncology*, 1990, 17:2 187-197.
12. Luzzatto G, Schafer A. Prethrombotic state in cancer *Seminars in Oncology*, 1990, 17:2-147-159.
13. Schafer A, Bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Blood*, 1987 64: 1-12.
14. Patherson W, Cadwell CH, Doll D, Hyperviscosity syndrome and coagulopathies. *Seminars in Oncology*, 1990, 17: 2. 210-216.
15. Altman R , Mecanismos de formación del trombo. *Medicine*, 1994, 7:647-650.
16. Zacharski L, Constantini V, Wojtukiewicz M, et al, Anticoagulants as cancer therapy *Seminars in Oncology*, 1990, 17:2 217-227.
17. Naschitz J, Yeshurum D, Lev M, Thromboembolism in cancer. *Cancer*. 71:4, 1384-1390.1993
18. Colman R, Rubin R, Disseminated. intravascular. coagulation due to malignancy. *Seminars in Oncology*, 1990, 17:2 172-186.
19. Garcia Frade, Garcia Avello, Analisis. de la respuesta fibrinolítica en la coagulación intravascular diseminada . *Sangre*, 1993, 38: 3,221 -224.
- 19b. Patterson W, Ringenberg S, Pathophysiology of thrombosis and cancer *Seminars in Oncology*, 1990, 17: 2 140- 146.
20. Goldberg M.A, Grisburg D, Mayer R, et al, Is heparin administration. necessary. during induction of chemotherapy. for patiens. with A PL.. *Blood*, 1987, 69: 187- 191.
21. Damjamovich L, Turzo C, Adany R, Factors involved in the plasminogen activation system in human breast tumors. *Thrombosis and hemostasis*, 1994, 71:6 694-691.
22. Ruiz M ,Marugan I, Estelles A, Garcia Conde, y col., The influence of chemotherapy on plasma coagulation. and fibrinolysis .system in patients with breast tumor. *Cancer*, 1989, 63:643-648.
23. Jerzy Lisiewicz M. DIC in Acute Leukemia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 1988, 14:4 339-349.
24. Guzman G, Kantarjian H, Papel del acido. Retinoico en el tratamiento. de la Leucemia promielocítica aguda *Sangre*, 1993, 38:5 375-378.
25. Jang K, Mizobuchi T, Kharabanda S, et al, All trans-retinoic acid reverse. phorbol resistance in human myeloid leukemic cell line *Blood*, 1994, 83:2 490-496.1994
26. Chem A, Licht J, Wu Y, Retinoic acid. is required for and potentiates differentiation of Acute promyelocytic. leukemia cells by non-retinoid agents. *Blood* , 1994, 84:7, 2122-2129.
27. Sakata, Murakami, Noro, Mori, Matsuda, The specific activity of PAI I in DIC with APL . *Blood*, 1991, 77:9 1949-1957.
28. Tallman, Kwaan Reass. the hemostatic disorders associated with APL .*Blood*, 1992, 79:3 543-553.
29. Noguchi, Sakae, Kisiel. Induction of Tissue Factor on human endothelial cells by human tumor cells. *J. Cell Biol*, 1988, 107: 582.
30. Kies, Posh, Giolina, Hemostatic function in cancer patients. *Cancer*. August 15 1980
31. Nanninge, Tuneumbreck, tenCate, col, Low prevalence of coagulation and fibrinolytic activation in patients with primary untreated cancer. *Thrombosis and hemostasis*, 1990, 64:3 361-364.
32. Edward R, Rickles F, Macrophage procoagulants. *Progress in hemostasis and thrombosis*, 1984, 184-209.
33. Dvrak H Tumors wounds that do not heal. *The New England Journal of Medicine*, 1986, 315:26 1650-1659.



En este número incorporamos esta nueva sección. Las reuniones anátomo clínicas se vienen realizando en el Hospital Privado semanalmente desde hace años. Es nuestra intención incorporar una de ellas en cada número. Actúa como moderador el Dr. Enrique Caeiro y encargada de la Revista la Dra. Norma Canals.

RESUMEN DE HISTORIA

*Dr. Enrique Caeiro **

Mujer de 67 años que ingresó el 14/03/95 por estado vertiginoso, náuseas y somnolencia, de cinco días de evolución al pretender incorporarse o caminar registrando caídas en cuatro o cinco oportunidades con lateropulsión a izquierda. Escalofríos y somnolencia pronunciada desde hace veinte días.

Entre los antecedentes personales se consigna hipertensión arterial y dermatosis pruriginosa de 20 años de evolución.

En el examen físico se objetivaron lesiones en piel poiquilodérmicas hiperpigmentas y pruriginosas de distribución difusa con atrofia respetando la cara.

En el examen neurológico se consignó síndrome vertiginoso de 72 hs, de evolución. Hipersomnia y estado depresivo. Nistagmus horizontal.

Se realizó biopsia de piel. (Resultado: linfoma)

Con mejoría de su estado neurológico fue dada de alta tres días después, persistiendo mareos.

El 23/03/95 reingresó por síndrome vertiginoso con fluctuaciones en el sensorio: alternando períodos de lucidez y desorientación temporo-espacial.

En la Tomografía Axial Computada encontramos: imagen puntiforme hipodensa protuberancial dudosa.

Ecoabdominal: imagen hiperecoica compatible con angioma hepático.

La biopsia de médula ósea mostró hipoplasia celular. El examen de líquido céfalo raquídeo resultó normal.

Recibió ciclo de quimioterapia con COP y prednisona 120 mgr./4 días. En el segundo ciclo de quimioterapia, la paciente aparece soporosa con exoftalmia derecha e inyección conjuntival, parálisis del 6to. par derecho, nistagmus horizontal bidireccional, paresia facial periférica derecha, hemiparesia espástica braquicrural izquierda, signo de Babinski y nuca blanda (síndrome alterno de tronco encefálico).

A los dos días presenta fiebre y aumento de secreciones bronquiales, se inicia amoxicilina y sulfactan. Discreta mejoría del sensorio en los días subsiguientes apareciendo hiperreflexia osteotendinosa generalizada.

Se plantea la indicación de biopsia estereotáxica de sustancia blanca, la cual se difiere por empeoramiento de su estado neurológico: entra en estado de coma, arreflexia en miembros inferiores, hemiparesia derecha a predominio braquial, signo de Babinski bilateral, falleciendo por bradicardia extrema: 22/05/95.

* Medicina Interna - Hospital Privado

DISCUSION

*Dr. Manuel Albarenque **

1° Pregunta: ¿La historia neurológica de la paciente está o no relacionada con su linfoma "T"?

2° Pregunta: Creo que el episodio neurológico no fue agudo sino que data desde hace 3 meses. Si la paciente es hipertensa me pregunto si no podría haber hecho una lesión de tronco y uniendo el nistagmus horizontal con una lateropulsión a izquierda, podría suponer que tuvo un síndrome vestibular central. De ser así reconozco que la paciente tiene múltiples lesiones a diferentes niveles del sistema nervioso central.

Si considero separadamente su cuadro neurológico en relación al linfoma diría:

1) Que las complicaciones que uno vería son: compromiso aislado de pares craneales, siendo el 7° el más afectado, el compromiso del sistema nervioso central sería tardío y es raro si no está.

2) La otra posibilidad es de que se trate de un síndrome paraneoplásico, en forma de encefalomielopatía o encefalomiелitis, donde el compromiso se observa a diferentes niveles del sistema nervioso central, como en ella y del sistema nervioso periférico. Hechos para pensar en esto avalan que: a) En Febrero cuando comenzó con dolor en miembros inferiores podía suponerse una neuropatía. b) Esta neuropatía podría haber afectado ganglios de la raíz posterior acompañándose de signos neurovegetativos (asumiendo que no era causado por la nifedipina). c) Paciente presentaba hiperreflexia de miembros superiores y fue apagando los reflejos en miembros inferiores de manera progresiva.

La otra posibilidad a considerar es de una leucoencefalopatía multifocal progresiva. Discutiendo las imágenes vemos que la Tomografía Axial Computada es prácticamente normal, en cuanto a la Resonancia Nuclear Magnética: el cerebro es morfológicamente normal, los surcos no están dilatados ni tampoco hay dilatación del sistema ventricular. El problema se planteó en los cambios estructurales del tejido. Ellos son: compromiso bilateral y simétrico de la sustancia blanca, fundamentalmente que comienza en las regiones rolandicas a

ambos lados, descendiendo por la corona radiada, hacia las regiones paraventriculares ocupó la cápsula interna, es decir dibujó selectivamente la vía piramidal. Otro hecho a destacar es el compromiso de las radiaciones ópticas; en la porción posterior del cuerpo calloso y a nivel alto de la protuberancia donde se proyectan las cintillas longitudinales posteriores habría una hiperseñal. No hay lesión específica de la protuberancia por aquello de síndrome alterno que la paciente tuvo anteriormente.

Haciendo una composición de lugar, con todas estas imágenes en la resonancia, se debería pensar en:

- 1) Se trata de un compromiso de sustancia blanca?
- 2) Compromiso mixto?

Asumiendo que el compromiso es fundamental de sustancia blanca, debería pensar, las fibras superficiales o las profundas están comprometidas? Si hay compromiso de las fibras profundas debemos saber si es uni o bilateral, simétrico o no. En lo que pudimos explorar el compromiso es de sustancia blanca, bilateral y simétrico.

Algo a destacar, pero a tener en cuenta sería lesiones por su hipertensión arterial o SIDA, tóxicos, leucodistrofia. Todas las patologías como así también, la encefalomiелitis aguda o leucoencefalopatía multifocal se presentan como imágenes algodonosas muy asimétricas, irregulares.

Lo más razonable sería encuadrar este caso como una forma paraneoplásica, asociado a linfoma, o una forma de encefalomiелitis asociado a carcinoma. En esta última las lesiones son bilaterales, simétricas y está descripta la posible asociación con neuropatía por el hecho del compromiso del ganglio de la raíz posterior, o de alguna forma de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

DIAGNOSTICO CLINICO

- 1°) Encefalomiелitis asociada a carcinoma.
- 2°) Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- 3°) Lo menos probable síndrome paraneoplásico que no tengo imágenes de otros pacientes para comparar.

** Profesor de Neurología. Universidad Católica de Córdoba.
Neurólogo. Director del Departamento de Neuroimágenes del
Centro de Tomografía-Computada.*

ANATOMIA PATOLOGICA

*Dra. Norma Canals **

Biopsia de piel región cresta ilíaca; muestra piel con discreta paraqueratosis focal, moderada acantosis, hiperqueratosis con fusión inferior en forma de clavav, y vacuolización de la capa basal. En la dermis papilar es bien reconocido un moderado infiltrado de predominio mononuclear linfocitario con leve y discreta atipia de núcleos hiperocrómicos irregulares algunos escotados, dispuestos en banda, o sábanas y región perivascular. Con la coloración de PAS es bien reconocible la disgregación parcial de la membrana basal, a través de la cual, estos linfocitos atípicos migran hacia la epidermis conformando pequeños conglomerados rodeados por halos claros. Las técnicas de inmunohistoquímica demostraron positividad intensa con ACL y UCHL1, CD3 - CD5, marcador de linfocitos "T" en un 85-90 % del infiltrado.

En lo que al estudio de material de autopsia, se refiere, se hallaron acúmulos nodulares laxos en el intersticio renal, peritubular y periglomerular intensamente positivo con UCHL1, CD3 y CD5, lo mismo que la capa glomerular de la glándula suprarrenal derecha y la médula ósea roja de la 8° costilla derecha.

CONCLUSION:

Linfoma "T" cutáneo en estadio avanzado con compromiso visceral en: riñón, glándula suprarrenal y médula ósea (costilla izquierda fragmento).

** Médica Adjunta Interina del Servicio De Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Privado.*

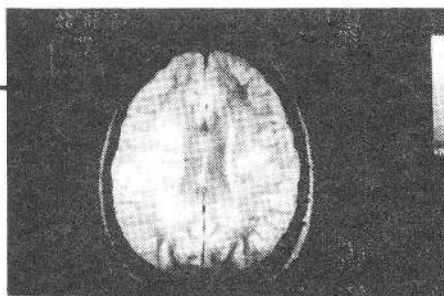


Fig. 1
Resonancia
nuclear
magnética.
(ver texto)



Fig. 2
Menor
aumento de
piel. Infiltrado
de linfoma
dérmico
difuso y
perivascular.



Fig. 3
Placas
difusas
infiltradas en
miembros
inferiores.

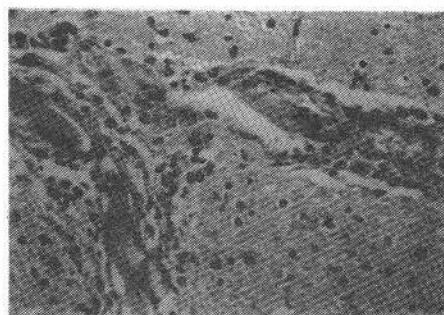


Fig. 4
Cerebro -
mayor
aumento.
Infiltrado
perivascular.

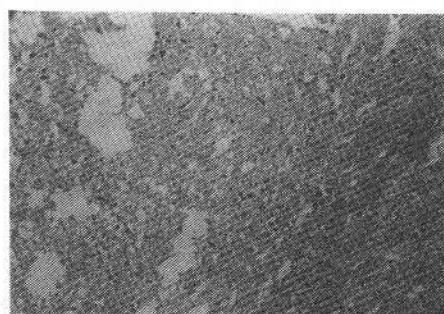


Fig. 5
Areas de
reblan-
decimiento y
quistes en el
cerebro.

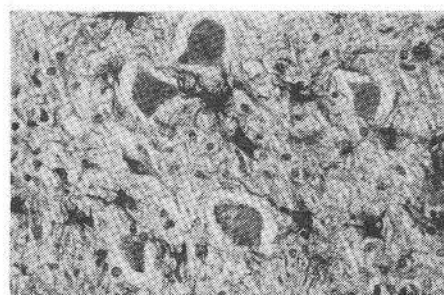


Fig. 6
GFAP
(Proteína
ácida
gliofibrilar)
mínima
pérdida
neuronal.

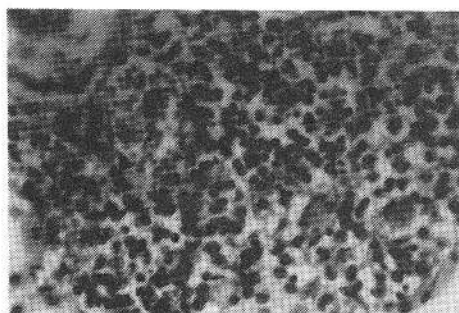


Fig. 7
Riñón.
Infiltración
linfomatosa en
intersticio
renal.

ANATOMIA PATOLOGICA DEL CEREBRO

(Sistema Nervioso Central: Dr. Ricardo Theaux) *

Cerebro: Peso 1.200 grs. Pérdida color blanco brillante y dilatación vascular. Signos macroscópicos de herniación del lóbulo temporal?

Micro: Predominantemente en sustancia blanca, infiltrado inflamatorio alrededor de vasos de mediano y pequeños calibres, constituidos en su mayor parte por linfocitos activados, sin atipia y macrófagos.

Signos de desmielinización y acúmulos de histocitos.

Se realizaron coloración de inmunohistoquímica con: neurofilamentos, PAGF, LN5.

Considerando las características histológicas y de inmunomarcación sugiere: se trate de una leucoencefalopatía multifocal progresiva o encefalomielitis asociada a tumor y no de compromiso por linfoma, ya que los vasos no presentaban disrupción de sus capas por el infiltrado. El infiltrado era de células típicas y no tumorales a pesar que un alto porcentaje eran UCHL1 (+) y no habría masa tumoral linfomatosa visible en el cerebro.

Ante la complejidad del caso, se realizó consulta con el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid, España, donde consideraron a los infiltrados linfocíticos perivasculares como atípicos y tumorales, sosteniendo que el sistema nervioso central estaba comprometido en vasta extensión por el mismo linfoma de aparición cutánea. Además interpretaron los signos de desmielinización como un evento paralelo de encefalomielitis asociada a tumor.

RESUMEN GENERAL

Acorde a la interrelación entre hallazgos de imágenes clínica y Anatomía Patológica, podemos resumir se trata de un linfoma "T" cutáneo con compromiso final sistémico (riñón, suprarrenal, médula ósea y sistema nervioso central).

Agradecemos al Prof. Dr. Santiago Palacio, Jefe de la sección Neurología del Hospital Privado, su colaboración como médico de cabecera del paciente y la provisión de las ilustraciones.

* Servicio de Anatomía Patológica
Area Neuropatología - Hospital .

Reina Fabiola. Universidad Católica de Córdoba.

ENFERMO, PACIENTE Y CLIENTE: tres palabras canjeables

*A que pensar en precaverme de piratas si me hablan
de abordar un problema.*

J.L. Borges

"Cómo estarán de mal las cosas" me dijo un joven médico de mi servicio "que se les ha ordenado a las secretarias, no hablar más de *pacientes* si no de *clientes*": tal medida seguramente fundada en el interés del mercado y en las nuevas normas de la organización gerenciada, me dejó a mi también sorprendido y pensativo, por eso es que he vuelto hacia mis recuerdos. Evoco así una imagen difusa, la de mi padre entonces ya médico maduro, saludando con una inclinación suave de la cabeza a un hombre viejo que como respuesta apenas tocó el ala de su sombrero; "es uno de mis *clientes*" me dijo. Otra vez, una maestra de mi colegio cariñosamente comentaba "yo soy *enferma* de tu padre y siempre le agradeceré que me curó". A mí me costaba entender la diferencia entre cliente y enfermo; después reparé, que enfermos eran todos y clientes los que pagaban. Ocurre que la medicina era entonces una profesión personal-artesanal lo que significaba, que se cuidaba al enfermo con compasión y esmero y al médico se lo compensaba con el beneficio emocional del reconocimiento y el material de la paga. Nada veía -ni veo- de mal en el respetable cliente -que seguramente pagaba- a quien mi padre saludaba con distinción; al fin y al cabo, de algo vivíamos en aquellos años y de algún lado salía el dinero que nuestra austera familia consumía o el que pagaba las suscripciones de las revistas médicas que él tanto necesitaba.

Dr. Tomás F. Caeiro *

Lo curioso es que mi padre en aquella época, rara vez usaba la palabra *paciente*. Tiempo después la incorporó quizá influido por las lecturas de Balint y de Lain Entralgo pero, solo al lenguaje formal de charlas y conferencias; en lo coloquial, hasta el final de su vida profesional, usó la palabra *enfermo*.

¿Qué degradación sufre el significado de las palabras para que comencemos a considerarlas deshonorosas? ¿Por qué razón mi joven colega resistía el nuevo léxico propuesto a las secretarias? El psiquiatra Carl Rogers define al cliente como aquel que "viene activa y voluntariamente a buscar ayuda para resolver un problema pero sin renunciar a su propia responsabilidad en la situación". Entonces, si la palabra cliente es así de pura, ¿por qué tanto temor a usarla? Yo creo que es su actual significado el que aterra. En este sentido Borges ofrece una explicación que nos consuela; para él, las palabras son categorías convertibles y su significado es un continuo canje o evolución en función del espacio, el tiempo, lo físico y lo moral. El nuevo significado de *cliente* implica para los médicos, un cambio de paradigma que parecería chocar con aspectos culturales y hasta morales de su formación. Pero, este cambio, no ha sido mayor que la evolución de *enfermo* a *paciente* impuesto hace dos décadas por los defensores de la autonomía personal en contra del respetado principio hipocrático del paternalismo médico.

El nuevo significado de *cliente* tiene mucho que ver con la irrupción en la medicina de las fuerzas del mercado y en particular la de algunos de sus principios como accesibilidad, racionalización de gastos y recursos, mejoría de calidad y costo eficiencia y en especial, un ejercicio profesional que contemple las necesidades de la sociedad como un todo además del interés individual del *paciente*. Según Mirvis, en esto último lo que resulta más temible en la medida que parece coartar la libertad del

*Jefe del Dpto. de Medicina Interna
Hospital Privado - Centro Médico de Córdoba.

médico quien se considera a sí mismo un profesional con *conocimiento especializados* más relevantes que cualquier limitación o imposición del mercado o de la propia organización. El temor no me parece justificado porque alguna forma de administración existió siempre en la Medicina; el mismo consultorio de mi padre la tenía, muy precaria y doméstica al principio y más formal con secretaria y todo, años después.

Si todo existía antes y si solo cambió el sentido de las palabras ¿qué es lo que volvió a la medicina y al médico menos humano y compasivo? Sin duda que no es solo el mercado y sus reglas; quizá lo sea en gran parte este costoso y enmarañado *conocimiento especializado* y nuestro pobre sentido práctico para aplicarlo. De verdad que poco importa si quien pide ayuda es *enfermo, cliente* o *paciente* lo que vale es el ser humano demandante y sufriente y el médico que usa el conocimiento con fineza e inteligencia para responderle con consuelo y aliento y darle soluciones médicas rápidas y racionales.

Finalmente para tranquilidad del joven médico de mi Servicio, le diría imitando al epígrafe de Borges “a que pensar en precaverme del mercado y sus defectos si me hablan de atender a un *cliente* que sufre”.



El optimismo perpetuo multiplica las fuerzas.
Colin Powell