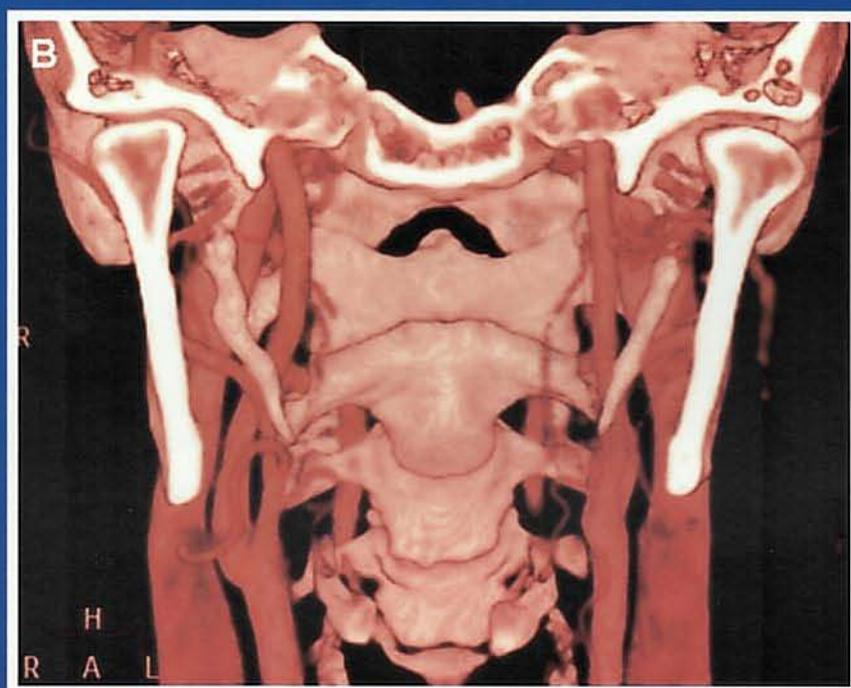


FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires



En este número

Trabajo Original

Factores pronósticos de supervivencia en el carcinoma de pulmón no pequeñas células resecado quirúrgicamente

Editorial - Revisión - Imágenes en Medicina - Caminos Críticos - Ateneo

FRONTERAS

EN MEDICINA

Publicación Científica del Hospital Británico de Buenos Aires

EDITORIAL	6
TRABAJO ORIGINAL	8
Factores pronósticos de supervivencia en el carcinoma de pumón no pequeñas células resecaado quirúrgicamente <i>Gustavo Alejandro Lyons, Silvia Quadrelli, Domingo Chimondeguy, Felipe Chertcoff, Julio Venditti, Carlos Silva, Alejandro Iotti, Karina Vera, Gabriela Galiana</i>	
REVISIÓN	21
Conducta frente al Paciente con Hepatograma Alterado <i>Mariana Mdalel, Nora Cristina Fernández, Luis Colombato</i>	
Gliomatosis cerebri, análisis de 7 casos y revisión de literatura <i>Pablo Young, Débora Pellegrini, Bárbara C. Finn, José R. Rosler, Emanuel D. Silva, Martin E. Wallberg, Gastón Piñeiro, Julio E. Bruetman</i>	32
IMÁGENES EN MEDICINA	40
Síndrome Eagle <i>Adriana García, José Rogondino, Mauricio Sivero, Pablo Bonardo, Juan Carlos Spina</i>	
CAMINOS CRÍTICOS	42
Tromboprofilaxis de enfermedad tromboembólica venosa <i>José Ceresetto, Federico Bottaro</i>	
ATENEO GENERAL DE CLÍNICA MÉDICA	50
Síndrome febril prolongado y alteración del hepatograma <i>María José Larroude; Sonia Pankl; María Fernanda Mosele; Julio Enrique Bruetman; Debora Pellegrini; Gonzalo Fleire; SilviaQuadrelli</i>	
REGLAMENTO DE PUBLICACIÓN	55

Staff Editorial

— Dirección Científica —

Álvarez, José A. (*Hemodinamia*)
Barreira, Juan Carlos (*Reumatología*)
Bernaciak, Jorge (*Clínica Médica*)

— Editores Asociados —

Avaca, Horacio (*Cardiología*)
Bogetti, Diego (*Cirugía general*)
Bottaro, Federico (*Clínica médica*)
Castagneto, Gustavo (*Cirugía general*)
Ceresetto, José (*Hematología*)
Colombato, Luis (*Gastroenterología*)
Del Sel, Hernán (*Ortopedia y traumatología*)
Duartes Noé, Damián (*Reumatología*)
Emery, Nicolás (*Clínica médica*)
Fernández, Nora (*Hepatología*)
Fernie, Lucila (*Pediatría*)
Fleire, Gonzalo (*Clínica médica*)
Forrester, Mariano (*Nefrología*)
Greco, Fernanda (*Pediatría*)
Kudrle, Cynthia (*Cardiología*)
Laborde, Hugo (*Reumatología*)
Leiva, Gustavo (*Cardiología*)
Migliaro, Guillermo (*Cardiología*)
Pellegrini, Debora (*Clínica médica*)
Pirchi, Daniel (*Cirugía general*)
Quadrelli, Silvia (*Neumonología*)
Sardi, Juan (*Ginecología*)
Spina, Juan Carlos Jr. (*Diagnóstico por imágenes*)
Trimarchi, Hernán (*Nefrología*)
Ubal dini, Jorge (*Terapia intensiva*)
Verdaguer, María (*Psiquiatría*)
Young, Pablo (*Clínica médica*)

— Staff Editorial —

Amido, Gustavo (*Psiquiatría*)
Bernabó, Oscar (*Patología mamaria*)
Bruetman, Julio (*Clínica médica*)
Bullorsky, Eduardo (*Hematología*)
Chertcoff, Julio (*Neumonología*)
Chimondeguy, Domingo (*Cirugía Torácica*)
Ebner, Roberto (*Oftalmología*)

Errea, Francisco (*Cirugía plástica*)
Ferraro, Hector (*Clínica médica*)
Efron, Ernesto (*Infectología*)
Fernández Pardal, Manuel (*Neurología*)
Macadam, Jaime (*Medicina física y rehabilitación*)
Malbrán, Alejandro (*Alergia e inmunología*)
Mancini, Blas (*Cirugía cardiovascular*)
Manuale, Osvaldo (*Cardiología*)
Marini, Mario (*Dermatología*)
Maya, Gustavo (*Ginecología*)
Martino, Diana (*Medicina nuclear*)
Misiunas, Alejandro (*Endocrinología, metabolismo y diabetes*)
Nolazco, Alejandro (*Urología*)
Perasso, Osvaldo (*Anestesiología*)
Porto, Eduardo (*Cirugía general*)
Ruggieri, Victor (*Neurología infantil*)
Salomón, Mario (*Coloproctología*)
Santa Cruz, Juan José
(*Medicina, higiene y seguridad en el trabajo*)
Seara, Gustavo (*Otorrinolaringología*)
Sibbald, Andrés (*Pediatría*)
Silva, Carlos (*Oncología*)
Spina, Juan Carlos (*Diagnóstico por imágenes*)
Torino, Rafael (*Neurocirugía*)
Turyk, Susana (*Genética*)
Velásquez, Humberto (*Obstetricia*)
Venditti, Julio (*Histopatología*)

— Consejo de Asesores —

Bozzo, José (*Psiquiatría*)
Emery, Juan (*Clínica médica*)
Humphreys, Juan (*Cardiología*)
Mc Lean, Leonardo (*Patología mamaria*)
Mihura, Martin (*Cirugía*)
Speranza, Juan Carlos (*Urología*)

— Consultora de Bioestadística —

Marina Koury (*metodóloga*)

— Secretaria —

Andrea Barilá

Fronteras en Medicina

es una realización editorial de:

**EDICIONESDELA
GUADALUPE**

edicionesdelaguadalupe@fibertel.com.ar

Dirección Editorial

Iris Uribarri

Departamento de Arte

Aldana Accomasso

Eugenia Grané

Ayacucho 702, 6°B - C1026AAH

Buenos Aires, Argentina

Tel/fax: 4372-0799 / 4373-0751

“Es mejor saber algunas preguntas que todas las respuestas”

James Thurber 1894-1961

La sociedad global ha sido convulsionada en estos días con los términos endemia, epidemia, pandemia, dengue influenza A, el pánico frente a lo invisible e imponderable. Ha sido una muestra de la labilidad del hombre frente a un tipo de noxa a la cual contribuye en su creación y diseminación mediante su gestión en la velocidad de los viajes y el rápido intercambio de elementos biológicamente activos algunos muy patógenos.

Circunstancialmente en la Argentina se desarrollará el Congreso “cuidemos la Tierra” con implicancias directas medioambientales, medicoambientales y sanitarios.

Pero una epidemia silenciosa se desarrolla en todo el mundo generando miles de muertes y una devastadora situación económica, en los finitos recursos destinados a la Salud, se trata de **la pandemia del tabaquismo en el siglo XXI**.

La propensión en el futuro de vivir en mega ciudades generara una mayor exposición a las distintitas sustancias que contaminan el aire del medio ambiente externo pero fundamentalmente del aire interior y su calidad. Sobre este último punto la Sociedad a través de sus distintos representantes tiene una responsabilidad cada día mayor.

A través de distintas sociedades científicas se alerta sobre esos futuros grandes problemas si no se actúa hoy. Entre ellos el consenso de Copenhague de 2004 señero en los 10 máximos problemas que afectan a la humanidad y su inmediato comienzo de solución.

Desde el punto de vista médico específicamente señalamos la pandemia del cáncer de pulmón generada por el tabaquismo. Las muertes directas e indirectas, colaterales, suman millones por año. Enfermedad cuyo agente etiológico está identificado, cuyo tratamiento es gratuito: NO FUMAR y cuya curación y prevención tiene un altísimo porcentaje de eficacia y eficiencia.

La respuesta pasa indudablemente por una solución política y no médica.

Nuevos métodos de búsqueda temprana a nivel genético y molecular en las biopsias, el aire exhalado, saliva y secreciones bronquiales quizás nos permitan detectar

tumores agresivos en estadios muy temprano y dispongamos de drogas para tratar a esta enfermedad tan heterogénea y muy frecuentemente sistémica al momento del diagnóstico. Marcadores como el ERCC I que cumple una función predictiva y también pronóstica, receptor de folato alfa que nos ayuda en utilizar determinados drogas con una mejor respuesta. Un día llegará como predijera Aldous Huxley en el que fumar será una ofensa a la sociedad y estará completamente prohibido fumar. Un artículo en el presente número destaca la experiencia sobre el cáncer de pulmón de un grupo multidisciplinario y entusiasta de nuestro hospital.

Mientras tanto el mensaje para los jóvenes y sobre todo las jóvenes es *no nos fumemos el futuro!!* La imagen siguiente lo expone claramente desde la primer bocanada de aire al momento del parto, hasta el último hálito, los pulmones están trabajando.

NO FUMEN POR FAVOR!



Jorge Bernaciak

Bibliografía

- 1- Enfoque Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón. IV Conferencia Bs.As. 8 y 9 de mayo 2009.
- 2- Daedalus, or science and the future 1923. Oxford Press.
- 3- Aislacion termo acústica, calidad de vida en los edificios. Bernaciak-Caldirola_Martínez Prieto. Nov 1995.

Factores pronósticos de supervivencia en el carcinoma de pulmón no pequeñas células resecado quirúrgicamente

Gustavo Alejandro Lyons, Silvia Quadrelli, Domingo Chimondeguy, Felipe Chertcoff, Julio Venditti, Carlos Silva, Alejandro Iotti, Karina Vera, Gabriela Galiana

Centro de Oncología Torácica
Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Gustavo Lyons
Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.
Tel: 011 4309-6400
gustavolyons@fibertel.com.ar

Resumen

Durante los últimos 30 años el sistema TNM para cáncer de pulmón ha sido revisado en varias oportunidades pero aún parece haber marcadas diferencias en la sobrevida a 5 años dentro de cada estadio y se ha instalado la controversia sobre el impacto del tamaño del tumor como variable independiente del estadio.

El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto del tamaño del tumor sobre la presencia de variables pronósticas adversas y sobre la sobrevida en pacientes con carcinoma de pulmón completamente resecado mediante cirugía.

Se revisaron en forma retrospectiva los registros clínicos de 400 pacientes con carcinoma de pulmón no pequeñas células (sexo masculino 298, 74.5%, edad media 61.1 ± 9.9 años). El tipo histológico más común fue el adenocarcinoma ($n=245$, 61.2%). Ciento treinta y siete pacientes presentaron una recurrencia de enfermedad durante el período de seguimiento siendo lo más común fue la recurrencia a distancia (72.3%). La sobrevida a 5 años del Estadio IA patológico fue del 85.9%. Si se incluían solamente los pacientes con ausencia de compromiso neoplásico en adenopatías hiliares o mediastinales (pN0) de todas maneras la diferencia de sobrevida fue marcadamente diferente en función del tamaño del tumor (Log Rank 28,46, $p < 0.0001$). El análisis univariado para el grupo pN0 mostró que la edad, el sexo, el lado y la histología de adenocarcinoma no afectan la sobrevida. El factor T y el tamaño del tumor tuvieron peor pronóstico. En el análisis multivariado el tamaño del tumor y el factor T mostraron ser los factores independientes con mayor valor predictivo. La sobrevida a 5 años de los pacientes con pN0 con tumores de menos de 1.5 cm fue 95% y de 65% en pacientes con tumores mayores de 1.6 cm. Los tumores de mayor tamaño presentaron una mayor prevalencia de metástasis ganglionares y de eventos histológicos y/o regionales desfavorables sugestivos de invasión loco-regional precoz.

En conclusión nuestros datos demuestran que el aumento del tamaño del tumor por encima de los 15mm. ya determina un aumento del riesgo de metástasis mediastinales que requiere evaluar el uso de mediastinoscopia en estos tumores y que el tamaño del tumor es una variable pronóstica independiente en todos los estadios para predecir la sobrevida a 5 años. Las actuales categorías de la clasificación TNM no son suficientemente discriminativas y el factor T requiere ser reevaluado y eventualmente modificado en nuevas revisiones de la clasificación.

Introducción

El sistema TNM de estadificación del cáncer es la forma en la cual se comunican los resultados, se determina el pronóstico y se define el tratamiento de un carcinoma de pulmón. Durante los últimos 30 años el sistema TNM para cáncer de pulmón ha sido revisado en varias oportunidades, la última revisión fue realizada en 2002 y mantuvo sin cambios la 5ta. Edición de la International Union against Cancer (UICC) y el American Joint Committee on Cancer^{1,3}. Las modificaciones incluidas incluyen las subdivisiones del Estadio I y II en A y B y la incorporación del T3N0M0 en Estadio IIB. A pesar de los cambios de las revisiones 1997/2002 parece haber aún marcadas diferencias en la sobrevida a 5 años dentro de cada estadio.

La disponibilidad de métodos de diagnóstico de mayor precisión permite la detección de lesiones más pequeñas y mayor detalle de imagen. El tamaño del tumor es un componente que no ha variado desde el esquema de estadificación de 1973 y el límite de 3 cm para definir tumores T1 y T2 sigue siendo utilizado. Sin embargo se ha instalado la controversia sobre el impacto del tamaño del tumor como variable independiente del estadio y se ha discutido una potencial subdivisión del estadio I en función del tamaño del tumor^{4,8}. De hecho el efecto pronóstico del tamaño del tumor en pacientes con ausencia de ganglios mediastinales (N0 patológico) no ha sido claramente determinado⁹.

El tamaño del tumor puede tener a su vez influencia en el grado de diseminación loco-regional de manera tal que, independientemente de la presencia o no de adenopatías en la tomografía computada, los tumores de mayor tamaño requieran la estadificación invasiva del mediastino¹⁰. Si bien la mediastinoscopia es sugerida actualmente para estadificar tumores grandes y adenocarcinomas, el efecto preciso de la histología y el tamaño de la lesión primaria sobre la invasión regional no ha sido determinado.

El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto del tamaño del tumor sobre la presencia de variables pronósticas adversas y sobre la sobrevida en pacientes con carcinoma de pulmón completamente resecado mediante cirugía.

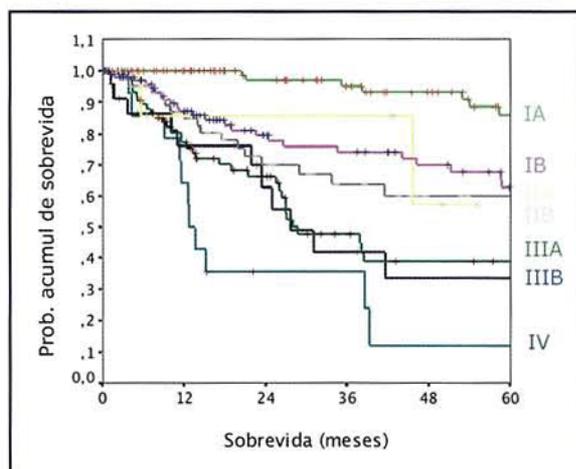
Material y métodos

Se revisaron en forma retrospectiva los registros clínicos de 400 pacientes con carcinoma de pulmón no pequeñas células operados entre agosto de 1985 y enero de 2006. Fueron incluidos todos los pacientes en quienes se realizó una cirugía de resección con intención curativa. Se excluyeron los pacientes que realizaron tratamiento neoadyuvante y en quienes se practicaron resecciones menores.

Todos los pacientes habían sido evaluados antes de la cirugía con examen físico exhaustivo, estudios de laboratorio, electrocardiograma, radiografía de tórax, tomografía computada de tórax con cortes de abdomen superior y pruebas de función pulmonar. No se realizó mediastinoscopia de rutina sino solamente en presencia de adenomegalias mediastinales en la tomografía computada. Se realizó muestreo sistemático de los ganglios broncopulmonares, hiliares y mediastinales. El tipo histológico se determinó de acuerdo a la clasificación de la World Health Organization¹¹. Los ganglios linfáticos fueron numerados y clasificados de acuerdo al esquema publicado por Mountain¹². En todos los pacientes se analizó retrospectivamente el estadio TNM, el tipo de resección pulmonar, la presencia de una resección completa o no, la presencia de factores histológicos considerados de mal pronóstico y la sobrevida a 5 años. Se analizaron las variables histológicas consideradas de mal pronóstico: embolia linfática, embolia vascular, invasión perineural, invasión de pleura visceral y presencia de nódulo satélite en mismo lóbulo¹³. Las variables de riesgo regional de mal pronóstico analizadas fueron: metástasis linfáticas, invasión directa de estructuras torácicas y pleuritis neoplásica¹⁴.

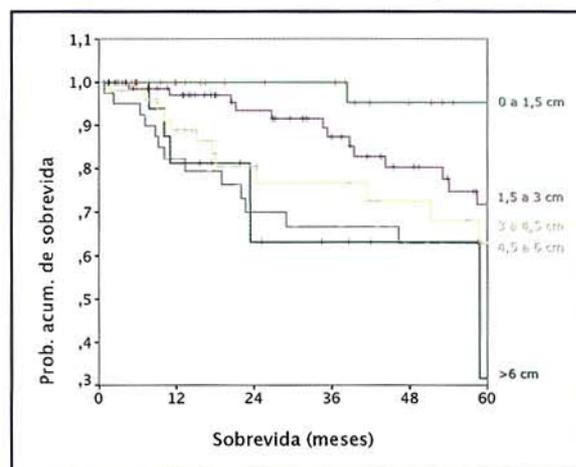
Los pacientes fueron controlados posteriormente a la cirugía con visitas regulares y radiografía de tórax cada 3 meses y tomografía computada de tórax al año. Se definió la mortalidad hospitalaria como la muerte ocurrida dentro de los 30 días o cualquier muerte posterior que ocurriera durante el período de la misma internación por la que fue sometido a cirugía. La sobrevida fue el tiempo transcurrido entre el día de la cirugía y el último día de seguimiento antes de incluirse en este estudio. El tiempo libre de enfermedad fue definido como la dife-

Figura I. Sobrevida actuarial. Estadio TNM Post-operatorio



p:<0,05

Figura II. Sobrevida NO Post-quirúrgico según tamaño



rencia entre el día de la cirugía y la fecha de aparición de la primera recurrencia o, en caso de no producirse recurrencia, del último día de seguimiento.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron comparadas mediante test t de student y las variables categóricas mediante Chi cuadrado y test exacto de Fisher. Se analizaron las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier¹⁵. Se realizó análisis univariado de los factores predictores de supervivencia con el log-rank test. El análisis multivariado se realizó con el modelo de riesgo proporcional de Cox. Las variables consideradas en el modelo uni y multivariado fueron edad, localización del tumor, tipo de cirugía, presencia o no de resección completa, tipo histológico y tamaño del tumor¹⁶. El punto de

Tabla I. Distribución de la población por Estadios TNM clínicos

Estadio TNM clínico	N	%
IA	124	31,0%
IB	159	39,8%
IIA	2	0,5%
IIB	52	13,0%
IIIA	47	11,8%
IIIB	7	1,8%
IV	9	2,3%

Tabla II. Distribución de la población según tipos histológicos

Tipo histológico	N	%
Adenocarcinoma	245	361,3%
Carcinoma epidermoide	92	23%
Carcinoma broncoalveolar	19	4,7%
Adenoescamoso	6	1,5%
Carcinoma de células grandes	38	9,5%

Tabla III. Sobrevida a 2 y 5 años según TNM patológico

Estadio	N	Sobrevida 2 años	Sobrevida 5 años
IA	95	96%	85%
IB	103	77%	62%
IIA	8	85%	57%
IIB	66	69%	62%
IIIA	86	66%	37%
IIIB	28	62%	33%
IV	14	35%	11%

corte de 1.5 cm fue elegido por publicaciones previas que sugieren que los tumores resecados de menos de ese diámetro tienen mejor supervivencia en el estadio IA⁶⁷. Todos los valores de p son a dos colas y el nivel de significancia elegido es 0.05. Todos los cálculos fueron hechos con el paquete estadístico SPSS 13.0.

Resultados

Se incluyeron 400 pacientes (sexo masculino 298, 74.5%, edad media 61.1±9.9 años).

Las formas de presentación radiológica más comunes fueron la presencia de una opacidad parenquimatosa de contornos bien definidos (n=268, 67.0%) y el nódulo pulmonar indeterminado (n=122, 30.5%). En 58.7% de los casos (n=235) la lesión fue del lado derecho y en 292 pacientes (73.0%) era de localización periférica. Se realizó una lobectomía en 301 pacientes (75.2%) y una neumonectomía en 84 pa-

Tabla IV. Análisis univariado de sobrevida de pacientes con N0

Variable	N°	Sobrevida 5 años	Log-rank	Riesgo relativo Intervalo confidencia 95%	Valor p
Lado					
Derecho	142	67%	0,88	1,039 (0,603-1,790)	p= 0.890
Izquierdo	95	74%			
Sexo					
Femenino	60	63%	0.63	1,158 (0,634-2,116)	p= 0.633
Masculino	167	72%			
Edad					
<60 años	110	70%	0,82	1,060 (0,632-1,779)	p= 0.824
>60 años	127	69%			
Histología					
Adenocarcinoma	161	72%	0,104	1,549 (0,910-2,638)	p= 0.107
Otro	75	64%			
Tamaño Factor T					
T1	95	84%	0,001	2,977 (1,654-5,356)	p=0,000
T2-3-4	140	58%			
Tamaño 1,5 cm					
< 1,5 cm.	36	95%	0,0007	13,717 (1,898-99,117)	p= 0.000
> 1,6 cm.	201	65%			

cientes (21.0%) siendo el resto bilobectomías (n=12) o resecciones múltiples (n=5). El tiempo de estadía en terapia intensiva fue 1.18 ± 3.8 días y el tiempo de estadía hospitalaria 3.9 ± 5.9 días). Presentaron alguna complicación 118 pacientes (29.5%). La mortalidad operatoria fue 2,2% para la lobectomía y 18% para la neumonectomía ($p < 0,05$).

Los métodos de diagnóstico histológico preoperatorio fueron la punción aspiración percutánea en 88 pacientes (22%) y la fibrobroncoscopia en 90 pacientes (22.5%). La mediastinoscopia no se practicó en 325 pacientes (81.2%) y en los restantes pacientes fue realizada y no mostró adenopatías mediastinales comprometidas por tumor. La estadificación clínica de los pacientes se muestra en la Tabla I. Los 9 pacientes con estadio IV fueron pacientes con metástasis cerebrales únicas resecaadas y enfermedad localmente limitada que fueron considerados pasibles de tratamiento quirúrgico.

El tipo histológico más común fue el adenocarcinoma (n=245, 61.2%) (Tabla II). En 341 pacientes (85.2%) la cirugía fue considerada de resección completa y oncológicamente satisfactoria. En 10 pacientes solamente pudo completarse un procedimiento diagnóstico.

Ciento treinta y siete pacientes presentaron una recurrencia de enfermedad durante el período de seguimiento. Lo más común fue la recurrencia a distancia (n=99, 72.3%) con una notable aparición de segundos tumores no relacionados (n=13, 9.5%).

La sobrevida global según el estadio TNM clínico se muestra en la Tabla III mientras que la sobrevida según el Estadio patológico se muestra en la figura 1. La sobrevida a 5 años del Estadio IA patológico fue del 85.9%. Si se incluían solamente los pacientes con ausencia de compromiso neoplásico en adenopatías hiliares o mediastinales (pN0) de todas maneras la diferencia de sobrevida fue marcadamente diferente en función del tamaño del tumor (Log Rank 28,46, $p < 0.0001$) (Figura 2).

El análisis univariado para el grupo de pacientes pN0 mostró que la edad, el sexo, el lado y la histología de adenocarcinoma no afectan de manera significativa la sobrevida. El factor T y el tamaño del tumor tuvieron peor pronóstico (Tabla IV).

En el análisis multivariado el tamaño del tumor y el factor T mostraron ser los factores independientes con mayor valor predictivo para la sobrevida (Tabla V). La sobrevida a 5 años de los pacientes con

Tabla V. Análisis multivariado de pacientes N0 postoperatorio*

Factor	Favorable	Desfavorable	Riesgo relativo	Intervalo confianza 95%	Valor p
T postoperatorio	T1	T2-3-4	2,026	(1,112-3,702)	0,021
Tamaño 1,5 cm	Menor 1,5 cm	Mayor 1,6 cm	8,955	(1,194-67,130)	0,033

*Factores incluidos en el análisis edad, sexo, lado, histología, factor histológico adverso, T postoperatorio y tamaño menor a 1,5.

Tabla VI. Sobre vida a 5 años de acuerdo a la presencia de factores histológicos desfavorables

Factor histológico adverso	Sobrevida 2 años	Sobrevida 5 años	Log-rank
Presente	85%	71%	0,295
Ausente	78%	56%	

Tabla VII. Presencia de metastasis linfáticas post-operatorias de acuerdo a tamaño del tumor

Tamaño	N postoperatorio				Total
	N0	N1	N2	N3	
Hasta 1,5 cm.	36 (83,7%)	2 (4,7%)	5 (1,6%)	0 (%)	43
1,6 a 3 cm.	75 (67%)	16 (14,3%)	20 (17,9%)	1 (0,9%)	112
3,1 a 4,5 cm.	58 (59,9%)	25 (24,5%)	18 (17,6%)	1 (1%)	102
4,6 a 6 cm.	42 (53,2%)	18 (22,8%)	18 (22,8%)	1 (1,3%)	79
> 6 cm.	26 (40,6%)	14 (21,9%)	24 (37,5%)	0 (0%)	64
Total	237 (59,3%)	75 (18,8%)	85 (21,3%)	3 (0,8%)	400

p:0,02

Tabla VIII. Presencia de factores histológicos o regionales adversos según tamaño

Tamaño	Presencia de factores histológicos o regionales adversos		Total
	NO	SI	
Hasta 1,5 cm.	31 (72,1%)	12 (27,9%)	43
1,6 a 3 cm.	56 (50,0%)	56 (50,0%)	112
3,1 a 4,5 cm.	33 (32,4%)	69 (67,6%)	102
4,6 a 6 cm.	19 (24,1%)	60 (75,9%)	79
> 6 cm.	11 (17,2%)	53 (82,8%)	64
Total	150	250	400

pN0 con tumores de menos de 1.5 cm de diámetro fue 95% v de 65% en pacientes con tumores mayores de 1.6 cm de diámetro.

Noventa y cuatro pacientes mostraron factores de mal pronóstico histológico (23%), 234 pacientes presentaron factores adversos regionales (59,5%) y en 250 se observó la presencia de factores adversos histológicos y/o regionales (62%). Los pacientes con presencia de efectos histológicos adversos tuvieron peor supervivencia a 5 años que aquellos en que los mismos estaban ausentes (tabla VI).

Los tumores de mayor tamaño presentaron una mayor prevalencia de metástasis ganglionares (Tabla VII

y Figura 3). De la misma manera la prevalencia de eventos histológicos y/o regionales desfavorables sugestivos de invasión loco-regional precoz fue marcadamente superior en los tumores de mayor tamaño (Tabla VIII y Figura 4).

Los pacientes fueron re-estadificados cambiando la definición del factor T: T1 tumor < 15mm T2 14-45 mm y T3 > 45mm. Las curvas de supervivencia con los estadios redefinidos con este nuevo factor T mostraron cambios en la supervivencia en los Estadios tempranos, especialmente IB 62% de supervivencia a 5 años con la actual clasificación vs 71% con una nueva clasificación) sin modificaciones sustanciales en los estadios más avanzados (Tabla IX).

Tabla IX. Sobrevida a 5 años (Kaplan-Meier) según TNM con nuevo factor T

Estadio	N	Sobrevida 2 años	Sobrevida 5 años
Ia	36	100%	88%
Ib	131	88%	71%
Ila	1	-	-
Ilb	92	75%	63%
IIla	100	62%	39%
IIlb	27	60%	28%
IV	13	38%	12%

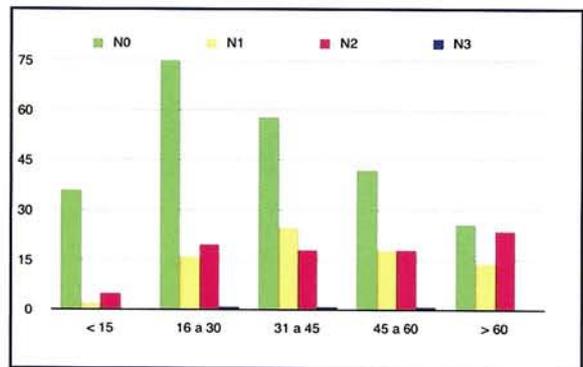
Discusión

Los datos del presente estudio demuestran que el tamaño del tumor influye de manera independiente sobre la sobrevida en pacientes con distintos Estadios TNM de carcinoma de pulmón.

Está claro que en todas las series de pacientes sometidos a cirugía de resección, el estadio tumoral es la variable más importante para determinar la sobrevida¹⁷⁻¹⁸. Sin embargo, en los últimos años se ha comenzado a prestar atención a la importancia del tamaño aún dentro del mismo estadio^{4-5,7-8}. De alguna manera esta preocupación fue recogida por la reclasificación de los Estadios en 1997 al subdividir el Estadio I en IA (T1 o sea tumores menores de 3cm) y IB (T2, tumores mayores de 3 cm)³, la cual resultó en diferencias de sobrevida en varios estudios^{7,19}. Sin embargo, hay alguna sospecha de que el límite de 3 cm. (conservado por la clasificación de Mountain) para definir el tamaño del tumor puede ser inadecuado para separar grupos de pacientes de diferente pronóstico, lo cual puede adquirir relevancia en una época en que el esfuerzo por el diagnóstico precoz y la mejor calidad de imagen sin lugar a duda facilitarán el diagnóstico de tumores más pequeños.

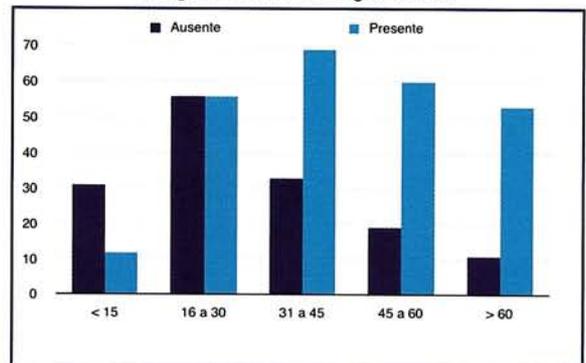
Ha sido reportado por varios estudios que en el Estadio I el tamaño del tumor puede tener un valor predictivo independiente sobre la sobrevida. Por ejemplo, Birim y colaboradores determinaron en su serie de 130 pacientes que un nódulo de menos de 2 cm. de diámetro era un factor de buen pronóstico en pacientes con carcinoma de pulmón Estadio I²⁰, y Riquet y colaboradores encontraron una diferencia significativa de sobrevida en los tumores no pequeñas células resecados en T1N0M0 dependien-

Figura III. Factor N patológico en N0 clínico según tamaño del tumor



p:<0,05

Figura IV. Presencia de factores histológicos o regionales adversos según tamaño



do del tamaño (sobrevida a 5 años 77, 62.8 y 62.9% para tumores de 0.5 a 1 cm., de 1.1 a 2 cm. y de 2.1 a 3 cm. respectivamente)²¹. Sin embargo, estos hallazgos no son constantes y otros grupos no han encontrado un efecto independiente del tamaño del tumor^{6,22-23}. En un estudio previo Lyons y colaboradores describieron en un grupo muy homogéneo de pacientes (solamente tumores T1N0M0) que los tumores de menos de 1.5 cm de diámetro tienen mejor sobrevida y que por ende el tamaño es una variable independiente que subdivide categorías de pacientes en estadio IA²⁴. Teniendo en cuenta que en ese estudio los pacientes con tumores de hasta 15 mm tuvieron una sobrevida a 5 años de 95% y los de más de 15mm de 77%, (diferencia estadísticamente significativa. Log-rank test: 0.035) la subdivisión del estadio I en base al tamaño del tumor parece una propuesta alentadora para mejorar la exactitud de predicción y, fundamentalmente, para separar mejor grupos de pacientes a la hora de diseñar estudios sobre quimioterapia adyuvante que, hasta el momento, han generado resultados muy contradictorios. Esta indefinición de la literatura se

refleja en que actualmente diferentes guías de práctica de mucho prestigio definen el tratamiento adyuvante en el estadio I como recomendado, opcional o no recomendado²⁵⁻²⁷. En el meta-análisis de los estudios clínicos de quimioterapia adyuvante se suele mostrar apenas una tendencia modesta a la mejor sobrevida y no hay evidencias de que disminuya el riesgo de recidiva en pacientes con Estadio IA aunque algunos estudios individuales parecen mostrar ventajas del tratamiento adyuvante²⁸⁻³¹. Por ejemplo en el estudio ANITA los estadios I y IIIA parecen haber mostrado beneficio con el tratamiento adyuvante pero el estadio IB no mostró mejorías en la sobrevida, (aunque debe mencionarse que en dicho estudio no se aplicó ningún método estadístico para evaluar formalmente la interacción entre el efecto de tratamiento y el estadio de la enfermedad)³². No es improbable que estas diferencias entre diferentes estudios dependan de estar incluyendo un grupo supuestamente homogéneo de pacientes (los estadios IA y IB) que en realidad no lo son, lo cual explicaría además las diferencias en la sobrevida publicada en estos pacientes que ha sido reportada tan favorable como el 90% a 5 años³³, o tan baja como el 63%³⁴.

El impacto del tamaño del tumor no se limita a la subdivisión de los tumores pequeños sino que ha mostrado extenderse a los tumores de gran tamaño que, en realidad, en la clasificación actual siguen siendo considerados T2 una vez que han superado los 3 cm cualquiera sean sus dimensiones. En este sentido ha sido sugerida la necesidad de fusionar los estadios IIA y IB en una única categoría³⁵.

Inoue y colaboradores y luego otros estudios demostraron que el sistema TNM actual era válido para establecer diferencias pronósticas entre los estadios IA y IB y entre el IIA y el IIB, pero no entre el IB (T2N0M0) y el IIA (T1N1M0)³⁵⁻³⁷, lo cual podría significar que el tamaño del tumor (T2) para considerar un tumor estadio IB tiene tanto o más impacto en la sobrevida que la presencia de N1. Takeda y colaboradores⁹ han demostrado que los tumores de más de 5 cm de diámetro son indicadores de mal pronóstico aún en presencia de pN0. De manera similar Watanabe y colaboradores⁵ mostraron que la sobrevida de tumores mayores a los 5 cm era mucho peor que los tumores menores a ese

tamaño mientras que Carbone y colaboradores en un estudio de 545 pacientes con tumores mayores a 3 cm (T2, T3 y T4) identificaron que el tamaño mayor a 5 cm afectaba en forma significativamente adversa la sobrevida⁸. En nuestros pacientes pN0 el análisis multivariado mostró que el tamaño del tumor y el factor T fueron los únicos factores independientes para predecir la sobrevida (Tabla V). Esta diferencia fue tan marcada que aún teniendo ambos grupos ausencia de metástasis mediastinales en el análisis patológico la sobrevida a 5 años de los pacientes con tumores de menos de 1.5 cm de diámetro fue 95% v la de pacientes con tumores mayores de 1.6 cm de diámetro de 65%. Estas debilidades del sistema TNM y la innegable evidencia de que la categoría “menor de 3 cm” y “mayor de 3 cm” son demasiado amplias, hace urgente una revisión de la estadificación del cáncer de pulmón.

En nuestros pacientes, cuando se eliminaba el efecto del factor N (analizando solamente el subgrupo pN0) las curvas de sobrevida mostraron dos puntos de diferencia notables cuando los tumores fueron estratificados en bandas de 1.5 cm: menor de 1.5 cm y mayor de 4.5 cm. La ventaja de un estudio uni-institucional es que el examen anatomopatológico y la sistemática de disección de los ganglios mediastinales está altamente estandarizada. Si bien Izbicki y colaboradores³⁸ sugirieron que la disección mediastinal radical sistemática no afectaba la sobrevida ni tiempo libre de enfermedad y que por tanto el valor de su realización en el cáncer de pulmón está discutida, la ausencia de un relevamiento sistemático de los ganglios del mediastino hace muy cuestionable la comparación de distintos pacientes y especialmente de distintas instituciones. Aunque debe admitirse que pese a que los ganglios pueden ser histológicamente normales pueden de todas formas contener metástasis ocultas, al menos la disección amplia del mediastino con técnicas estandarizadas aplicadas en todos los pacientes de la misma manera permite aceptar la homogeneidad de nuestra muestra subseleccionada como pN0 “verdaderos”³⁹⁻⁴⁰.

En función de las diferencias entre los distintos tamaños de tumores, intentamos una clasificación alternativa del factor T en función de estos hallazgos: T1 tumor menor de 1.5 cm, T2 tumor de 1.5 a

4.5 cm y T3 tumor de más de 4.5 cm manteniendo las características ajenas al tamaño del tumor que elevan la categoría del factor T. Las curvas de sobrevida mostraron que la sobrevida del Estadio IB definido de esta manera era superior a la de la clasificación convencional (71 vs 62%). Diferencias de esta magnitud podrían explicar las diferencias encontradas en la efectividad o no de la quimioterapia en pacientes en este estadio. La sobrevida de nuestros pacientes utilizando el sistema TNM tradicional mostró valores similares (aunque algo superiores) a los publicados en varias series utilizando la misma metodología^{5,6,19,41}. Por ejemplo la sobrevida del Estadio pIIIA en nuestra serie fue 37%, esto es más de 10% por sobre la reportada por Goya (19.3%)⁴², Naruke (23.6%)⁷ o Jassem (15%)³⁵. Si esto representa una selección más rigurosa de los pacientes, diferencias étnicas o la heterogeneidad impuesta en las distintas series por la presencia de diferentes tamaños de tumor o características biológicas diferentes clínicamente no detectables no está totalmente claro. De todas maneras, nuestra muestra es comparable en términos de sobrevida a la de los grandes estudios epidemiológicos publicados y, en esas condiciones, la redefinición del factor T modificó la sobrevida a 5 años de los pacientes con Estadíos tempranos.

Como era de esperarse, a medida que aumenta el tamaño del tumor es más frecuente que la enfermedad sea más avanzada. En nuestro estudio los tumores de más de 15mm tuvieron una proporción significativamente más alta de compromiso mediastinal patológico, aún cuando fueran cN0 (Tabla VI y Figura 3). Wisnivesky y colaboradores mediante la revisión de 84.152 casos de la base de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results Registry (SEER) posteriores a 1988 habían mostrado que en los tumores de < 15 mm 54% estaban en Estadio I comparado a 46% para 16 a 25 mm 15%

para los tumores > 45 mm⁴³ hallazgo que fue también reportado por otros autores⁴⁴. En la base de datos del SEER el aumento del tamaño del nódulo también correlacionaba con una disminución de la sobrevida a 5 años (< 15mm 69%, más de 45 mm 53-58%). El grupo de Okada y colaboradores revisó una serie quirúrgica de 1272 pacientes analizando la sobrevida a 5 años a intervalos de 1 cm hasta los 3 cm y posteriormente un grupo global de más de 3 cm. Las sobrevidas a 5 años fueron 87.3%, 75.5%, 68% y 49%, respectivamente⁴⁵.

La mayor prevalencia de N2 oculto es una de las causas por las cuales el aumento del tumor podría estar asociado a peor sobrevida. En nuestros pacientes pudimos corroborar que los pacientes con cN0 tenían una mayor prevalencia de pN1 y pN2 cuando el tumor era de mayor tamaño. Este dato es de crucial importancia ya que hasta 17,9% de los pacientes con tumores de solamente 15 a 30 mm mostraron compromiso mediastinal por histología. Esta elevada prevalencia justifica re-evaluar el uso de la mediastinoscopia de manera más agresiva en tumores que sobrepasan los 15 mm aún en ausencia de compromiso en la tomografía computada. Sin embargo, el mayor compromiso mediastinal no parece ser la causa que explique el efecto adverso sobre la sobrevida dado que en nuestros pacientes con N0 patológico, el efecto negativo del tamaño del tumor persistió de manera independiente.

Nuestros pacientes mostraron aumento de la prevalencia de algunos factores considerados desfavorables para la sobrevida a medida que aumentaba el tamaño del tumor (tumores de hasta 15mm: presencia de factores histológicos desfavorables: 27.9%, tumores de 16 a 30 mm: 50%). Esta podría ser una de las razones que justifique el cambio dramático de sobrevida y de metástasis ganglionares apenas pasados los 15mm de diámetro.

Conclusiones

Nuestros datos demuestran que el aumento del tamaño del tumor por encima de los 15 mm ya determina un aumento del riesgo de metástasis mediastinales que requiere evaluar el uso de mediastinoscopia en estos tumores y que el tamaño del tumor es una variable pronóstica independiente en todos los estadios para predecir la sobrevida a 5 años. Las actuales categorías de la clasificación TNM no son suficientemente discriminativas y el factor T requiere ser re-evaluado y eventualmente modificado en nuevas revisiones de la clasificación.

Bibliografía

1. International Union Against Cancer. Lung Tumours. In: Sobin L, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors, 5th ed. New York: Wiley-Liss, 1997.
2. International Union Against Cancer. Lung Tumours. In: Sobin L, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors, 6th ed. New York: Wiley-Liss 2002.
3. Mountain CF. Reversions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
4. Teasure T, Belcher JR. Prognosis of peripheral lung tumors related to size of the primary. *Thorax* 1981; 35: 5-8.
5. Watanabe Y, Shimizu J, Oda M, et al. Proposals regarding some deficiencies in the New International Staging System for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21: 160-8.
6. Patz EF Jr, Rossi S, Harpole DH Jr, Herndon JE, Goodman PC. Correlation of tumor size and survival in patients with stage IA non-small-cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1568-71.
7. Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, Asamura H. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: Japanese experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 71 :1759-64.
8. Carbone E, Asamura H, Takei H, et al. T2 tumors larger than five centimeters in diameter can be upgraded to T3 in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 907-12.
9. Takeda S, Fukai S, Komatsu H, Nemoto E, Nakamura K, Murakami M. Impact of large tumor size on survival after resection of pathologically node negative (pN0) non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1142-6.
10. Kramer H, Groen HJ. Current concepts in the mediastinal lymph node staging of nonsmall cell lung cancer. *Ann Surg* 2003; 238: 180-8.
11. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. Histological typing of lung and pleural tumours, World Health Organization. 3rd ed. Berlin: Springer, 1999.
12. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997; 111: 1718-23.
13. Fujisawa T, Yamaguchi Y, Saitoh Y, Hiroshima K, Ohwada H. Blood and lymphatic vessel invasion as prognostic factors for patients with primary resected nonsmall cell carcinoma of the lung with intrapulmonary metastases. *Cancer* 1995; 76: 2464-70.
14. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, et al. Visceral pleural invasion is an invasive and aggressive indicator of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 160-5.
15. Kaplan E, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
16. Cox D. Regression models and life-table (with discussion). *J R Statist Soc Series B* 1972; 34: 187-2205.
17. Pelletier MP; Edwards MD, Michel RP, Halwani F, Morin JE. Prognostic markers in resectable non-small cell lung cancer: a multivariate analysis. *Journal canadien de chirurgie* 44: 180-88.
18. Strauss GM. Prognostic markers in resectable non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 409-34.
19. Heyneman LE, Herndon JE, Goodman PC, Patz EF. Stage distribution in patients with a small (< 3cm) primary non-small cell lung carcinoma. Implication for lung carcinoma screening. *Cancer* 2001; 92:3051-5.
20. Birim Ö, Kappetein AP, Takkenberg JJM, Van Klaveren RJ, Bogers AJ. Survival after pathological stage IA non-small cell lung cancer: tumor size matters. *Ann Thorac Surg* 2005 ; 79: 1137-41.
21. Riquet M, Manac'h D, Le Pimpec Barthes F, Dujon A, Debrosse D, Debesse B. Prognostic value of T and N in non-small cell lung cancer three centimeters or less in diameter. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 440-4.
22. Yanagi S, Sugiura H, Morikawa T, et al. Tumor size does not have prognostic significance in stage IA NSCLC. *Anticancer Res* 2000; 20: 1155-8.
23. Rena O, Oliaro A, Caballo A, et al. Stage I non-small cell lung carcinoma: really an early stage? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 21 2002; 514-19.
24. Lyons G, Quadrelli S, Chimondegy D, Iotti A, Silva C. Impacto del tamaño del tumor en la sobrevida del carcinoma de pulmon IA. *Medicina (en prensa)*.
25. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology, v. 2; 2005 (<http://www.nc.cn.org>).
26. <http://cancer.gov/cancerinfo/pdg/cancerdatabase>.
27. National Institute for Clinical Excellence. Lung cancer: the diagnosis and treatment of lung cancer. <http://www.nice.org.uk/CG024NICEguideline>.
28. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3860-7.
29. Sedrakyan A, van der Meulen J, O'Byrne K, Prendiville J, Hill J, Treasure T. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 414-9.
30. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with Tegafur-Uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4999-5006.

31. Berghmans T, Paesmans M, Meerta AP, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo) adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49: 13-23.
32. Douillard J, Rosell R, Delena M, Legroumellec A, Torres A, Carpagnano F. ANITA: phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I—III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): final results after 70-month median follow-up. Proceedings of the 2005 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2004; 23 Abstract 7013.
33. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, et al. Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350: 1713-21.
34. van Rens MTM, de la Riviere AB, Elbers HR, van Den Bosch JM. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest* 2000; 117: 374-9.
35. Jassem J, Skokowski J, Dziadziuszko R, et al. Results of surgical treatment of non-small cell lung cancer: validation of the new postoperative pathologic TNM classification. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2000; 119: 1141-6.
36. Inoue K, Sato M, Fujimura S, Sakurada A, Takahashi S, Usuda K. Prognostic assessment of 1310 patients with non-small-cell lung cancer who underwent complete resection from 1980–1993. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1998; 116: 407-11.
37. Adebonojo SA, Bower A, Moritz DM, Corcoran PC. Impact of revised stage classification of lung cancer on survival: a military experience. *Chest* 1999; 115: 1507-13.
38. Izbicki JR, Passlick B, Karg O, et al. Impact of radical systematic mediastinal lymphadenectomy on tumor staging in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 209-14.
39. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 956–61.
40. Sugi K, Nawata K, Fujita N, et al. Systemic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg* 1998; 22: 290-5.
41. Suzuki K, Asamura H, Kusumoto M, Kondo H, Tsuchiya R. Early peripheral lung cancer: prognostic significance of ground glass opacity on thin-section computed tomographic scan. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1635-9.
42. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, et al. The Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Lung Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Cancer* 2005; 50: 227-34.
43. Wisnivesky JP, Yankelevitz D, Henschke CI. Stage of lung cancer in relation to its size: part 2. Evidence. *Chest* 2005; 127: 1136-9.
44. Mulligan CR, Meram AD, Proctor CD, Wu H, Zhu K, Marrogi AJ. Lung cancer staging: a case for a new T definition. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 220-6.
45. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of segmentectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovascular Surg* 2005; 129: 87–93.
46. Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, et al. Conventional clinicopathologic prognostic factors in surgically resected nonsmall cell lung carcinoma. A comparison of prognostic factors for each pathologic TNM stage based on multivariate analyses. *Cancer* 1999; 86: 1976-84.
47. Khan OA, Fitzgerald JJ, Field ML, et al. Histological determinants of survival in completely resected T1-2N1M0 non-small cell cancer of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1173-8.
48. Sayar A, Turna A, Solak O, Kilicgun A, Urer N, Gurses A. Nonanatomic prognostic factors in resected nonsmall cell lung carcinoma: the importance of perineural invasion as a new prognostic marker. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 421-5.



Conducta frente al Paciente con Hepatograma Alterado

Mariana Mdalel ¹, Nora Cristina Fernández ², Luis Colombato ³

¹ Sección Hepatología

² Jefa Sección Hepatología, Servicio de Gastroenterología

³ Jefe del Servicio de Gastroenterología

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Luis Colombato

Perdriel 74, Buenos Aires, (1280), Argentina

Teléfono/Fax: 5411 4309 6807

colombato@advancedsl.com.ar

colomlui@bbritanico.com.ar

Abreviaturas: TGO (AST): Transaminasa glutámicooxalacética. TGP (ALT): Transaminasa glutámico-pirúvica, Falc: Fosfatasa alcalina. 5´N: 5 nucleotidasa. GGT: Gamaglutamiltranspeptidasa. CBP: Cirrosis biliar primaria. CEP: Colangitis esclerosante primaria. CMV: Citomegalovirus. VHA: Virus de la hepatitis A. VHB: Virus de la hepatitis B. VHC: Virus de la hepatitis C.

Resumen

Múltiples enfermedades hepáticas y sistémicas alteran el hepatograma. Una vez descartadas las situaciones fisiológicas (crecimiento y embarazo) y las no-hepáticas (miopatías, osteopatías), el proceso diagnóstico debe sistematizarse en patrones: *Citólisis*, expresado como elevación de TGO/TGP, y *Colestasis* definida por elevación de Falc y 5´N. La evaluación del contexto clínico es determinante esencial del algoritmo con el que se ordenarán los tests discriminantes (confirmatorios de diagnóstico). La elevación mínima de transaminasas nunca debe soslayarse puesto que suele ser el único indicio de enfermedad relevante. Cuando el rango de elevación de transaminasas supera 15 veces el máximo normal los diagnósticos se circunscriben a hepatitis aguda viral, tóxica o isquémica, brote hepatítico autoinmune o Wilson. En *Colestasis* debe investigarse la toxicidad hepática, CBP y CEP. El diagnóstico diferencial con patología de la vía biliar es mandatorio. La colestasis debe distinguirse de las hiperbilirrubinemias. *Citólisis* leve con *colestasis* suele observarse en la toxicidad por drogas. La alteración del tiempo de protrombina define *Insuficiencia Hepática*. De estar presente, lidera el manejo del paciente acelerando tiempos, internación y consulta especializada. La distinción entre hepatopatía aguda y crónica debe abarcar una tercera posibilidad frecuente: el daño "agudo sobre crónico". En las patologías muy prevalentes como la enfermedad hepática por grasa, alcohol o la toxicidad por drogas no debe soslayarse la búsqueda de comorbilidades, como hepatitis virales. La conducta frente al individuo "sano" con alteración incidental del hepatograma consiste en investigar la *patología más prevalente, la clínicamente relevante y la tratable*. La normalidad del hepatograma no descarta hepatopatía, la repetición periódica es la conducta médica recomendada.

Abstract

Both systemic as well as liver diseases might alter the Liver Function Tests (LFTs). Growth, pregnancy, muscle and bone disease need to be ruled out beforehand as non-liver related causes of LFTs alteration. The definition of patterns of liver damage is the following step: *Liver necrosis*, marked by ALT/AST elevation and *Cholestasis* marked by Alkaline Phosphatase, and 5N elevation. Evaluation of the clinical context is crucial for the ensuing algorithm of liver tests which are disease-specific. Subtle elevation of ALT/AST may express relevant liver disease and should not be dismissed. When ALT/AST elevation exceeds 15 folds ULN, the differential diagnoses are reduced to a few: Acute viral, toxic, ischaemic, autoimmune dama-

ge or Wilson's disease. For the Cholestasis pattern, toxic liver injury, PSC and PBC need to be investigated. Differential diagnosis with disease of the biliary tree is mandatory. Cholestasis also needs to be differentiated from hyperbilirubinemia. Coexistence of mild liver necrosis and cholestasis is a frequent pattern in toxic liver damage. Prothrombin time alteration defines the *Liver failure pattern*. When present it should lead the decision-making process speeding up patient evaluation, hospital admission or evaluation by hepatologist. "Acute-on-chronic liver failure" is widely recognized as a third possibility other than the classical distinction between acute and chronic liver disease. When confronted with high-prevalence-liver-disease, namely fatty liver disease and toxic liver injury, other co-morbidities such as viral hepatitis should still be investigated. Incidental finding of LFTs alteration in an otherwise normal healthy subject should concentrate in ruling out *prevalent, relevant and treatable liver disease*. Since normal LFTs do not exclude liver disease periodic evaluation should be carried out.

Key words: cytolysis, cholestasis, liver injury, liver failure, acute-on-chronic liver failure, hypertransaminasemia, Liver function tests (LFTs).

Introducción

El hepatograma tal como lo entendemos en la actualidad se origina en la Clasificación de René Fauvert propuesta en 1970 (Tabla 1). En esencia es un conjunto de pruebas bioquímicas, que realizadas simultáneamente son informativas acerca 3 procesos conceptualmente independientes: *necrosis hepatocelular*, la *formación-secreción de bilis* y la *función de síntesis hepática*. La anormalidad de los diversos componentes del hepatograma permite entonces diagnosticar *citólisis hepatocitaria* (o *injuria hepática*) definida por la elevación de transaminasas, *colestasis* definida por elevación de Falc, 5'N y GGT e *insuficiencia hepática* definida por la prolongación del tiempo de protrombina respectivamente. En la práctica clínica el hepatograma se emplea clásicamente para detectar, diagnosticar, establecer severidad y pronóstico de las enfermedades hepáticas así como monitorear la respuesta a tratamiento en pacientes con hepatopatía conocida¹. En los últimos 25 años la utilización del hepatograma se extendió significativamente al haber sido empleado en asociación a marcadores serológicos virales (virus de la hepatitis A, B, C, citomegalovirus y Epstein Barr) en la caracterización etiológica de las hepatitis.

Tabla 1. Alteraciones del hepatograma según Clasificación de Fauvert (#) modificada

Citólisis (necrosis hepatocitaria)
↑ TGO, ↑ TGP
Colestasis
↑ Fosfatasa alcalina, ↑ 5' nucleotidasa ↑ Gama-GT ↑ Bilirrubina total, ↑ Bilirrubina directa, ↑ Colesterol
Insuficiencia Hepática
↓ Quick ↓ Factor V ↓ Albumina, ↓ Pseudocolinesterasa sérica ↓ Colesterol ↑ Bilirrubina total

(#) Fauvert R. Rein et Foie, *Maladies de la Nutrition* 1970;13,S15

El empleo actual es aún más extendido puesto que el hepatograma se ha incluido en controles rutinarios en salud, testeo para donantes de sangre u órganos, exámenes pre-quirúrgicos, pre-nupciales, pre-ocupacionales, admisión a sistemas de cobertura de salud y evaluación para seguros de vida. Esto ha determinado un nuevo y frecuente escenario que es el del hallazgo de alteraciones del hepatograma en el paciente asintomático². En efecto, la interpretación del hepatograma alterado en individuo sano sobre todo si carece de factores de riesgo para desarrollar hepatopatía, constituye un desafío en la práctica clínica cada vez más frecuente. En esta situación el médico se enfrenta a diversos interrogantes tales como asignar o no asignar trascendencia al hallazgo, repetir las pruebas, o avanzar en la investigación, y en este caso determinar cuáles exámenes debe solicitar. La alteración aislada de una prueba del hepatograma puede ser la única manifestación de enfermedades con impacto clínico significativo, por ejemplo hepatitis C³. Por lo tanto, éste escenario constituye para el médico actuante un complejo proceso de toma de decisiones con alto impacto tanto en la evolución clínica del paciente como en los recursos en Salud⁴. En este sentido existen evidencias de un accionar médico deficitario por minimización de la relevancia de alteraciones moderadas del hepatograma con la consiguiente pérdida de oportunidad de detección de enfermedades relevantes, (con fibrosis avanzada) o potencialmente tratables⁵⁻⁷.

Primera aproximación a la interpretación del hepatograma alterado
Interpretar las alteraciones hepatograma requiere (a) Información sobre bioquímica hepática que permita conocer el significado biológico (i.e., ¿qué mi-

Tabla 2. El contexto clínico en la interpretación de las alteraciones del hepatograma

I. Enfermedad hepática
Debe rastrearse desde la perspectiva de <ol style="list-style-type: none"> 1. la predisposición hereditaria, 2. predisposición adquirida, 3. hepatopatía previa, 4. riesgo epidemiológico, 5. vulnerabilidad, 6. comorbilidades
II. Alteración no hepática
<ol style="list-style-type: none"> 1. crecimiento y embarazo 2. enfermedad tiroidea, biliar, muscular

de?) cada una de las pruebas que componen el hepatograma. (b) El agrupamiento de las alteraciones halladas identificando síndromes o patrones. En ese sentido la clasificación de Fauvert (Tabla 1) es aún vigente: *citólisis* (injuria hepatocelular), *colestasis* o *mixto*. (c) Descartar las alteraciones del hepatograma de origen no-hepático, v.g., miopatía, osteopatía, colestasis extrahepática, tiroideopatía, enfermedad celíaca, las situaciones fisiológicas embarazo y crecimiento. (Tabla 2) (d) La evaluación del contexto clínico. (e) Considerar la función sintética hepática, indicativa de severidad de la hepatopatía.

Importancia Central del Contexto Clínico

El conjunto de las enfermedades hepáticas incluyendo la patología primariamente hepática y el compromiso hepático de las enfermedades sistémicas es ciertamente extenso. Sin embargo, toda esta patología se expresa en el hepatograma a través de pocos patrones: *Citólisis*, *colestasis*, *con/sin insuficiencia hepática*.

Alcanzar el diagnóstico se basará entonces fundamentalmente en la interpretación adecuada del contexto clínico en el que se produce la alteración del hepatograma y seleccionar los tests o pruebas discriminantes específicos de cada enfermedad. La evaluación clínica exhaustiva evitará además responder a la alteración del hepatograma con una “perdigonada” de exámenes complementarios innecesarios. No debemos olvidar que el laboratorio -incluyendo el hepatograma- en realidad es un complemento de la clínica y como tal la interpretación de sus alteraciones varía radicalmente en función de la clínica y en particular de la semiología hepá-

tica. El contexto clínico debe imperiosamente identificar los rasgos que definen a la hepatopatía en estudio. Por ejemplo, desconocer que un paciente que consulta por *citólisis*, presenta además “hepatomegalia dura” omite el rasgo clínico central, dado que “hepatomegalia dura” significa “hepatopatía previa, probablemente en fase cirrótica”. *Citólisis* en ese contexto pasa a ser “*hipertransaminasemia en el cirrótico*”, situación que define los estudios posteriores. La valoración adecuada del contexto se “juega” en la fase de toma de datos semiológicos y clínicos y tiene implicancia directa en la efectividad diagnóstica y consecuencias obvias sobre el curso clínico del paciente.

Por su parte en aquellos individuos en los que concomitantemente se evidencia *compromiso de la función hepática* (i.e., tiempo de protrombina prolongado) este rasgo guiará los tiempos y pasos a seguir, requiriendo evaluación expeditiva, preferentemente intervención del especialista hepatólogo, internación o consulta a centro de trasplante ⁵.

En los pacientes con *alteraciones asintomáticas* del hepatograma, no debe esto equipararse a ausencia de cuadro clínico. La anamnesis eficiente, el examen físico y laboratorios previos pueden revelar aspectos altamente sugestivos de proclividad para el desarrollo de hepatopatía, factores predisponentes o directamente indicativos hepatopatía que frecuentemente son soslayados (Tablas 2 y 3).

Por último, frente a la alteración del hepatograma en aquellos individuos *que carecen por completo de cuadro clínico así como de predisposición y de riesgo para hepatopatía* debe tenerse en cuenta la prevalencia relativa de las diferentes etiologías. En efecto, en los pacientes asintomáticos, con hallazgo *incidental*, sin evidencia de hepatopatía ni riesgo incrementado para la misma (Tabla 2) se ha consensuado que deben investigarse primero las patologías (a) *clínicamente relevantes*, (b) *las más frecuentes* y (c) *aquellas que cuentan con tratamiento efectivo*.

I. Patrón de Citólisis

Las transaminasas glutámico pirúvica (TGP) y glutámico oxalacética (TGO), son enzimas presentes en el hepatocito que catalizan la transferencia de grupos amino para formar los metabolitos piruvato y oxaloacético respectivamente. La TGP se ubica en el citosol y su origen es casi exclusivamente

Tabla 3. Aspectos Clínicos que no deben soslayarse al interpretar las alteraciones del hepatograma

Abuso de Alcohol	Recurrir a anamnesis a terceros. Sospecha por: VCM (volumen corpuscular medio) y GGT elevados, TGO > TGP, aumento de IgA.
Medicamentos (en especial de venta libre)	Su uso se olvida, se minimiza o se considera inofensivo. Se requiere interrogatorio dirigido, minucioso y reiterado.
Hierbas, medicinas alternativas, drogas ilegales	Se niega. Requiere interrogatorio a terceros y metabolitos urinarios.
Antecedente relevante para daño por drogas (alcohol)	a) Síndrome metabólico b) antecedente injuria hepática previa comprobada, c) hepatopatía previa, d) inductores enzimáticos.
Tóxicos Ambientales y laborales	Se minimizan. Se requiere anamnesis dirigida minuciosa.
Virus hepatótrofos	Contactos, conducta sexual de riesgo, uso endovenoso/nasal de drogas, elementos punzantes, (piercing), tatuajes, población vulnerable (trabajador de salud, sexual, guardería, escuela o cárcel), transfusión..
Semiología de enfermedad hepática	Hepato-esplenomegalia, ictericia, ascitis, telangiectasias (tronco superior cuello y cara), ginecomastia, atrofia testicular, lesiones por rascado. Encefalopatía porto-sistémica (de difícil detección cuando es expresada sutilmente como error lógico puntual, irritabilidad, inversión del ritmo de sueño.
Condiciones comórbidas relevantes	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enfermedad autoinmune por asociación o toxicidad por inmunosupresores ■ Infección HIV (toxicidad antiretrovirales, coinfección B, C, D) ■ Insuficiencia cardíaca ■ Trasplante de médula ósea (enfermedad injerto vs huésped, enfermedad veno-oclusiva) ■ Porfirias ■ Enfermedad inflamatoria intestinal (colangitis esclerosante laria) ■ Infección bacteriana, sepsis (per se o por antibióticos) ■ Neoplasia (medicación oncológica, radioterapia) ■ Consideraciones específicas en embarazo: colestasis del embarazo, hígado graso agudo del embarazo, Síndrome HELLP
Hepatogramas previos	Para establecer cronicidad
Patología de vía biliar	Esencial tanto en diagnóstico diferencial de la hepatopatía colestásica cuanto como causa de hepatopatía. v.g., cirrosis biliar Zaria
Estado de otras pruebas bioquímicas	Hemograma, recuento plaquetario, glucemia, perfil lipídico, proteinograma electroforético, diátesis trombótica.

hepático. La TGO se ubica en el citosol y mitocondrias, y se la halla en sitios extrahepáticos tales como corazón, músculo esquelético, leucocitos y eritrocitos⁸. El nivel de TGP es el mejor parámetro de la injuria o muerte hepatocitaria.

La investigación etiológica de los pacientes con patrón de citólisis se orientará de acuerdo al contexto clínico y la frecuencia relativa de cada enfermedad investigando en primera instancia a las más prevalentes. Ver Tablas 4, 5 y 6. A continuación se repasan las causas frecuentes de citólisis enfatizando su sospecha y pautas diagnósticas.

Hepatopatía alcohólica: el interrogatorio debe ser exhaustivo -al paciente y a familiares-. El ocultamiento o minimización son frecuentes. Sugieren etiología alcohólica: (a) TGO > TGP⁹, (b) Elevación de GGT que si bien es inespecífica es característica del consumo de alcohol. No indica lesión sino inducción enzimática por alcohol (c) Elevación del VCM (d) aumento de IgA. El espectro clínico incluye el hígado graso, hepatitis alcohólica y cirrosis.

Medicamentos/tóxicos: es causa muy frecuente de citólisis. En elevado número de casos es soslayado.

Tabla 4. Causas de elevación de transaminasas según frecuencia

Causas Frecuentes
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abuso de alcohol ▪ Toxicidad por Medicamentos ▪ Enfermedad hepática grasa no alcohólica (Sd. metabólico) ▪ Hepatitis virales A, B y C
Causas de Frecuencia Intermedia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatitis Autoinmune ▪ Drogas ilícitas, ▪ Hongos ▪ Hierbas ▪ Alteración metabólica del Hierro (hemocromatosis y otras) ▪ Hepatitis por CMV y E.Barr ▪ Isquemia ▪ Litiasis coledociana
Causas Poco Frecuentes
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteración metabólica del Cu (enfermedad de Wilson) ▪ Déficit de alfa-I antitripsina ▪ Enfermedad celíaca ▪ Enfermedad tiroidea ▪ Insuficiencia suprarrenal ▪ Porfirias

Ver Tabla 6. Requiere interrogatorio dirigido acerca de drogas lícitas, ilícitas, hierbas, hongos, medicinas de venta libre, alternativas y tóxicos¹⁰⁻¹². Ayudan al diagnóstico el establecer la relación temporal exposición/alteración del laboratorio y documentar cambios asociados a la suspensión. Remeda a otras hepatopatías, (v.g., autoinmune), se asocia a otras hepatopatías predisponentes, como esteatosis hepática. Su sospecha no debe redundar en dejar de investigar patología viral. Los agentes más comunes: AINEs, antibióticos, anti-convulsivantes, anti-TBC, antiretrovirales. La presencia de *ictericia es signo de severidad* y mal pronóstico. Otro tanto ocurre con el compromiso sistémico marcado por el síndrome DRESS (Droga, Rash, Eosinofilia, Síntomas Sistémicos).

Hepatitis virales: en hepatitis virales agudas es necesaria la determinación de anticuerpos en IgM para VHB y VHA, y la viremia VHC por PCR. El nivel de transaminasas no indica severidad, la misma se refleja en el tiempo de protrombina. El virus de

Tabla 5. Causas de hipertransaminasemia superior a 15 veces el valor máximo normal⁽¹⁾

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatitis viral aguda ▪ Hepatitis tóxica (considerar especialmente la producida por acetaminofeno) ▪ Hepatitis isquémica (bajo volumen minuto cardíaco, trombosis/lesión de arteria hepática⁽²⁾) ▪ Hepatitis autoinmune ▪ Enfermedad de Wilson ▪ Síndrome Budd-Chiari agudo

⁽¹⁾ Nota: la Litiasis coledociana (no incluida en esta lista) puede asociar hipertransaminasemia transitoria de hasta 1000 UI/ml. Puede ser única manifestación precediendo a la colestasis.

⁽²⁾ Cursa con niveles elevados de LDH.

⁽³⁾ Típicamente asocia ictericia, hepatomegalia dolorosa, ascitis. El eco-Doppler de venas suprahepáticas y vena cava inferior es diagnóstico en la mayoría de los casos.

Epstein Barr puede ser causa de hepatitis aguda. En pacientes inmunodeprimidos debe considerarse la infección por CMV y herpes simplex. Este último puede ocasionar hepatitis severa en el 3er trimestre de embarazo y en inmunodeprimidos y pacientes con linfoma o leucemia. En el diagnóstico de hepatitis virales crónicas, la positividad del HBcAc con persistencia del HBsAg indican presencia de infección VHB, y el estado replicativo del virus puede establecerse mediante la determinación de HBeAg, HBeAc y viremia B cuantitativa¹³. La positividad del anti VHC requiere siempre la confirmación de infección activa mediante determinación de viremia VHC por técnica de PCR cualitativa¹⁴.

Enfermedad hepática grasa no-alcohólica: alta prevalencia en nuestro medio y en Occidente Cursa con elevación leve de transaminasas, asocia elevación de GGT. Las imágenes (ecografía, TAC, RMN) evidencian la infiltración grasa hepática. Se asocia con trastorno metabólico: sobrepeso, resistencia a insulina, diabetes, hipertrigliceridemia, dislipemia; poliquistosis ovárica. Es clara expresión clínica en el hígado del síndrome metabólico. Puede deberse a drogas como tamoxifeno, metotrexate y corticoides. Suele coexistir con otras causas de alteración del hepatograma, (algunas frecuentes como toxicidad por alcohol o drogas, o menos frecuentes como hemocromatosis) de las que debe distinguirse. El diagnóstico diferencial puede ser complejo o requerir histología. El diagnóstico de esteatohepatitis no-alcohólica también requiere biopsia hepática, la cual, a su vez permite identificar pacientes con enfermedad potencialmente evolutiva¹⁵⁻¹⁷.

Tabla 6. Drogas, hierbas y toxinas que pueden causar elevación de transaminasas

▪ Acetaminofeno	▪ Ácido nicotínico	▪ Scutelaria
▪ Alfa metil dopa	▪ Nitrofurantoína	▪ Cartilago de tiburón
▪ Amiodarona	▪ Fenitoína	▪ Amanita phalloides
▪ Amoxicilina clavulánico	▪ Fenilbutazona	▪ Herbal Life®
▪ Anabólicos esteroides	▪ Propiltiouracilo	Drogas ilegales
▪ Carbamazepina	▪ Inhibidores de las proteasas	▪ Éxtasis (metil dioximetanfetamina)
▪ Fluconazol	▪ Sulfonamidas	▪ Cocaína
▪ Halotano	▪ Troglitazona	Tóxicos
▪ Halotano	▪ Vitamina A	▪ Tolueno
▪ Diclofenac	▪ Chaparral	▪ Cl ₄ C
▪ Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina	▪ Efedra	▪ Cloroformo
▪ Nimesulida	▪ Genciana	▪ Hidrazina
▪ Anti-Inflamatorios No Esteroides	▪ Jin Bu Huan	▪ HCF fluorocarbonos
▪ Estatinas	▪ Germander	▪ 2Nitropropano
▪ Isoniazida	▪ Senna	▪ Tricloroetileno
▪ Ketoconazol	▪ Kavakava	

Hepatopatías autoinmunes: predominantes en sexo femenino, peripuberal y perimenopáusica. La alteración preponderante es la elevación de transaminasas, en general con cifras superiores a 10 veces el máximo normal. La presencia de hipergammaglobulinemia, autoanticuerpos (FAN, anti músculo liso, anti LKM), la presencia de *hepatitis de interfase* e infiltrado linfoplasmocitario en la biopsia permiten hacer el diagnóstico en la mayoría de los casos. Existe un “sistema de score” consensuado a tal fin¹⁸. Un 20% de los casos tiene elevación concomitante y de bajo grado de fosfatasa alcalina sin que ello signifique síndrome de superposición con cirrosis biliar primaria o con colangitis esclerosante. La inmunoglobulina predominante es la IgG¹⁹. En contrapartida, si se prueba además colestasis severa, antimitocondrial positivo, elevación de IgM, daño ductal o granuloma en la histología debe considerarse el síndrome de superposición con cirrosis biliar primaria.

Hemocromatosis: la evaluación diagnóstica de las enfermedades por sobrecarga de hierro puede realizarse inicialmente mediante la determinación de saturación de transferrina (Fe sérico/TIBC). Valores >45% de saturación de transferrina sugieren hemocromatosis. El valor de ferritina sérica puede aportar al diagnóstico, sin embargo su utilidad está limitada por escasa especificidad, debido a que se trata de una reactante de fase aguda²⁰. Si los tests de screening indican sobrecarga de hierro, la realización de biopsia hepática está indicada para determinar el contenido hepático de hierro y la severidad de la injuria hepática. El test genético está indicado en esta

situación para confirmar el diagnóstico, establecer el pronóstico, seguimiento y evaluación familiar²¹.

Enfermedad de Wilson: debe sospecharse en individuos jóvenes, especialmente en presencia de signos de hemólisis, síntomas psiquiátricos o neurológicos. El diagnóstico se basa en la elevación del cobre urinario de 24 h, niveles reducidos de ceruloplasmina sérica, y anillo de Kayser-Fleischer en el examen con lámpara de hendidura. Debe tenerse en cuenta que la ceruloplasmina sérica puede aumentar en presencia de inflamación hepática.

Déficit de alfa-1 antitripsina: es una enfermedad genética frecuente, con compromiso hepático poco común. La enfermedad se diagnostica habitualmente en la infancia, y debe sospecharse ante la presencia de afección pulmonar concomitante (enfisema). El diagnóstico se establece en base a los niveles bajos de alfa-1 antitripsina sérica, al fenotipo inhibidor de proteasa (tipo PiZ), y a los hallazgos en la biopsia hepática²².

Valor máximo normal de transaminasas

El hepatograma normal no excluye enfermedad hepática. El mejor ejemplo es la cirrosis compensada con hepatograma normal²³. Más aún, 46% de las esteatohepatitis no alcohólicas y 30% de las hepatitis C tienen transaminasas normales, incluyendo pacientes con fibrosis hepática significativa.

Por su parte los valores normales de TGO y TGP fueron establecidos en la década de 1970 en pobla-

ción que incluyó casos con hepatitis C²⁴ y enfermedad grasa no alcohólica, dos enfermedades hepáticas muy prevalentes de las que no se tenía cabal conocimiento en la época. Evidencia reciente muestra que cuando se excluyen pacientes con factores de riesgo para hepatitis C, o para enfermedad grasa no alcohólica, el máximo normal de TGO y TGP se redefine a valores más bajos. Asimismo, se ha constatado que *la Hepatitis C con transaminasas "normales"* tratada con interferón experimenta una reducción adicional en el valor de las mismas. Estos ejemplos sugieren la necesidad de redefinir los valores "normales" de TGO y TGP, pero esencialmente argumentan fuertemente a favor de no subestimar la elevación leve de TGO y TGP, ya que se corre el riesgo de perder el diagnóstico de hepatopatías relevantes.

II. Patrón Colestásico

Colestasis es un término genérico que representa una alteración en el flujo biliar, caracterizado desde el punto de vista bioquímico por elevación predominante de Falc, GGT, 5 N²⁵. La elevación de bilirrubina, es sinónimo de ictericia pero no define colestasis. Se eleva en la colestasis severa.

La Falc comprende a un grupo de enzimas hidrolíticas de las uniones ésteres del ácido ortofosfórico. Se encuentran en hígado, intestino, y en menor concentración en riñón, leucocitos y placenta. Su producción tiende a aumentar en tejidos sometidos a estimulación metabólica, por lo tanto su actividad aumenta fisiológicamente en la adolescencia y el embarazo²⁵. La elevación de Falc en la enfermedad hepática y en la biliar se debe al incremento en su síntesis, es decir que a diferencia de la bilirrubina no aumenta por retención biliar. Su vida media es mayor de una semana por lo que el nivel sérico puede permanecer elevado o aumentar transitoriamente, tras la resolución de la obstrucción biliar²³. Para establecer el origen del aumento de Falc en la práctica clínica se utiliza la determinación de otras enzimas tales como GGT o 5N que confirman el origen hepatobiliar de elevación de Falc²⁴.

La gamaglutamiltransferasa (GGT) se encuentra en hepatocitos, epitelio biliar, riñón, y páncreas²⁷. La GGT elevada confirma el origen hepático de elevación de Falc, por ejemplo en pacientes con enfermedad ósea. Al ser una enzima de ubicación microsomal aumenta 10 veces su valor máximo normal (VMN) en situaciones de "inducción enzimática" co-

mo la ingesta de alcohol, anticonvulsivantes, sedantes, anticonceptivos orales²⁵. Detecta el consumo de alcohol pero no indica daño hepático. Aumenta entre 2 y 3 veces su VMN en la esteatosis hepática o alcohólica.

La 5'N está presente en hígado, en la membrana sinusoidal del hepatocito y en la membrana plasmática del canalículo biliar. Los aumentos significativos de 5N aparecen en forma exclusiva en colestasis hepático/biliar. Experimentalmente se elevan durante varios días después de la ligadura del conducto biliar. A diferencia de GGT no es inducible por drogas. En la práctica clínica confirma el origen hepatobiliar de Falc.

El patrón colestásico caracteriza también a las enfermedades que producen *obstrucción de la vía biliar*, cuyo diagnóstico diferencial es mandatorio. Se sospecha obstrucción por la sintomatología de presentación (dolor, fiebre, coluria). La confirmación exige estudio por imágenes que defina la presencia y topografía de la obstrucción y/o dilatación de la vía biliar (ecografía, TAC, RMN, colangiografía, colangiografía endoscópica retrógrada). La identificación de patología biliar es prioritaria ya que su expresión clínica-bioquímica habitualmente señala la necesidad de resolución terapéutica en el corto plazo.

Las hepatopatías que se expresan predominantemente por colestasis intrahepática son:

Toxicidad por drogas. Ver Tabla 7. Recordar especialmente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, hormonas en particular estrógenos y antibióticos como la amoxicilina-clavulánico^{10,11}.

Cirrosis biliar primaria. Se presenta en mujeres de mediana edad con prurito, o elevación asintomática de Falc y GGT, hipergammaglobulinemia con aumento de IgM y síndrome de Sjögren. La presencia de anticuerpos antimitocondriales, específicamente M2, y el hallazgo de lesión ductal florida y frecuentemente granulomas en la histología hepática confirman el diagnóstico^{28,29}.

Colangitis esclerosante primaria. La asociación de colestasis con enfermedades inflamatorias intestinales como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn sugiere fuertemente el diagnóstico, ya que su prevalencia llega a 70% en pacientes con esta patología intestinal. El diagnóstico se confirmará a través de los cambios colangiográficos o mediante biopsia

Tabla 7. Drogas que pueden causar colestasis

▪ Anabólicos esteroides	▪ Ciproheptadina	▪ Flucloxaciclina	▪ Metilendioximetanfetamina
▪ Alopurinol	▪ Diltiazem	▪ Imipramina	▪ Quinidina
▪ Amoxicilina-clavulánico	▪ Eritromicina	▪ Indinavir	▪ Tolbutamida
▪ Carbamazepina	▪ Estrógenos	▪ Nevirapina	▪ Trimetoprima-sulfametoxazol
▪ Clorpropamida	▪ Floxuridina	▪ Metiltestosterona	

hepática en las formas de colangitis que afectan los pequeños conductos³⁰.

Otros causas de patrón colestásico. El patrón colestásico puede también ser la manifestación del compromiso hepático en el cáncer metastásico, linfoma, u otras enfermedades infiltrativas como sarcoidosis, o presentarse en pacientes que reciben hiperalimentación parenteral total.

Significado clínico de la Hiperbilirrubinemia

La bilirrubina es un producto del catabolismo del hemo. La elevación aislada de la fracción indirecta o no conjugada no es indicativa de enfermedad hepática, como sucede en los cuadros hemolíticos, grandes hematomas o en las alteraciones de la captación y conjugación, como el síndrome de Gilbert, la causa más común de hiperbilirrubinemia indirecta en el adulto³¹.

Por otro lado, la excreción de bilirrubina una vez conjugada es un proceso muy eficiente, por lo tanto la elevación de la fracción conjugada o directa es un evento tardío observado en la obstrucción severa y prolongada de la vía biliar y en la enfermedad hepática con pérdida de la función, principalmente en hepatitis agudas severas o tardíamente en las enfermedades hepáticas crónicas.

Merece esta consideración por cuanto debe enfatizarse que la hiperbilirrubinemia suele confundirse con colestasis. La elevación de bilirrubina no define colestasis. La colestasis se define por Falc, GGT, 5N elevadas. La hiperbilirrubinemia indica *colestasis* severa. Es marcador de mal pronóstico en el daño hepático por drogas, y en el cirrótico marca insuficiencia hepática por lo que figura en índices pronósticos como el MELD y Score de Child.

III. Suficiencia Hepática

La albúmina y el tiempo de protrombina son clásicamente consideradas pruebas de función hepática. La albúmina es producida por los hepatocitos³², y el tiempo de protrombina depende de la actividad

de los factores de coagulación I, II, V, VII y X, sintetizados en el hígado. Tanto la hipoalbuminemia como la caída del Quick pueden obedecer sin embargo a desnutrición, malabsorción, síndrome nefrótico, enteropatía perdedora de proteínas, deficiencia de vitamina K, coagulopatía por consumo, causas que deben tenerse presentes antes de considerar que hipoalbuminemia y/o caída del Quick sean indicativas de la función hepática. La albúmina tiene vida media larga (20 días), por lo que disminuye en la cirrosis con falla sintética, constituyendo uno de los parámetros de la clasificación de Child; en tanto que los factores de coagulación tienen una vida media más corta (1 día) y por lo tanto, son especialmente útiles para monitorizar cuadros agudos como la falla hepática fulminante. La pseudocolinesterasa sérica es otro parámetro de suficiencia hepática frecuentemente utilizado en el seguimiento de pacientes internados.

Estas determinaciones constituyen parte integral de la evaluación de las hepatopatías y junto con la bilirrubina permiten estimar el pronóstico de las mismas tanto en el score de Child como en el MELD.

Un error frecuente en la práctica clínica consiste en atribuir la severidad de la enfermedad hepática a la magnitud de la hipertransaminasemia, lo cual lleva a omitir la determinación de estos parámetros funcionales o a adoptar conductas médicas inadecuadas.

Injuria Hepática de Tipo "Aguda Sobre Crónica"

La alteración del hepatograma instalada en forma aguda no necesariamente indica la presencia de enfermedad hepática aguda. Frente a esta situación es de central importancia detenerse a considerar la posibilidad de que el paciente sea portador de una afección hepática crónica asintomática no diagnosticada, en quien se ha agregado una injuria reciente. En efecto, un gran número de hepatopatías presentan en general curso silencioso, incluyendo al laboratorio de rutina repetidamente normal. Como se comprende, no advertir esta posibilidad conduce a una interpretación errónea del cuadro clínico, con implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Tabla 8. Hepatopatía aguda sobre crónica: Cuadros que combinan "brote agudo de injuria hepática" sobreimpuesto a "hepatopatía crónica previa no conocida o asintomática". (i.e., "acute on chronic liver failure")

1. Hepatopatía grasa no-alcohólica + injuria hepática por drogas
2. Brote de hepatitis alcohólica + hepatopatía crónica (i.e., cirrosis compensada)
3. Brote hepatitis aguda en hepatitis crónica B. Puede deberse a:
 - i. Seroconversión HBeAg+ a HBeAc+
 - ii. Reversión de HBeAc+ a HBeAg+
 - iii. Sobreinfección por hepatitis delta
 - iv. reactivación viral B por inmunosupresión
4. Hepatitis viral o por droga hepatotóxica en cirrótico compensado
5. Hepatitis viral aguda por virus A sobre hepatitis autoinmune no reconocida

La lesión "aguda sobre crónica" puede ser el resultado de una descompensación clínica de la hepatopatía de base, en general inducida por algún factor desencadenante, o bien de haber injertado un tipo de injuria hepática diferente.

Ejemplos frecuentes en la práctica que ilustran estas situaciones figuran en la Tabla 8. La definición de la situación clínica puede establecerse en la ma-

yoría de los casos a través de: la investigación de antecedentes clínicos, la revisión de datos bioquímicos anteriores al cuadro actual, evidencias clínicas o estudios complementarios que indiquen enfermedad hepática crónica (por ejemplo esplenomegalia, vrices esofágicas, plaquetopenia, cambios morfológicos en estudios de imágenes), y estadio de fibrosis o presencia de cirrosis en la biopsia hepática³³.

Conclusiones

La interpretación de las alteraciones del hepatograma representa un frecuente desafío en la práctica clínica. Una aproximación racional al problema se basa en el reconocimiento del patrón de alteración, la interpretación en el contexto clínico y la consideración de la prevalencia relativa de las enfermedades hepáticas³⁴. Los pacientes con evidencias clínicas de hepatopatía descompensada o evidencia bioquímica de deterioro de la función hepática (prolongación del tiempo de protrombina, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia) deben evaluarse en forma resolutiva considerando la consulta especializada e internación.

Bibliografía

1. Green R, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123: 1367-1384.
2. Pratt D, Kaplan M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
3. Friedman L, Martín P, Muñoz S. Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease. In: Zakim D, Boyer T, eds. *Hepatology A textbook of liver disease*. 3rd ed Vol 1. Saunders, 1996; 791- 832.
4. Giannini E, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172: 367-379.
5. de Lédighen V, Ratziu V, Causse X, et al. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol* 2006; 45: 592-9.
6. Skelly M, James P, Ryder S. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 290-4.
7. Sherwood P, Lyburn I, Brown S, et al. How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact. *BMJ* 2001; 322: 276-8.
8. Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1213-1219.
9. Cohen J, Kaplan M. The SGOT/SGPT ratio - an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 835-838.
10. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474-485.
11. Aithal G, Rawlins M, Day C. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic ad-

verse drug reactions. *J Hepatol* 2000; 33: 949-952.

12. Fogden E, Neuberger J. Alternative medicines and the liver. *Liver Int* 2003; 23: 213-20.

13. Lok A, McMahon B. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539.

14. Strader D, Wright T, Thomas D, et al. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147-1171.

15. Sanyal A. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1705-1725.

16. Harrison S, Kadakia S, Lang K, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millenium. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2714-24.

17. Brunt E. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-20.

18. Alvarez F, Berg P, Bianchi L, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 31: 929-938.

19. Czaja A, Freese D. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 36: 479-497.

20. Tavill A. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001; 33:1321-1328.

21. Powell L, George D, McDonnell S. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998; 129: 925-931.

22. Stoller J, Abboussouan L. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365: 2225-2236.

23. Karkov W, Friedman L, Cody h, et al. Elevated serum alanine aminotransferases levels in blood donors: the contribution of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991;115: 882-4.

24. Findor J, Welz G, Benavides J. Métodos diagnósticos y su aplicación clínica. En: Consenso Argentino de Hepatitis C. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35: S23-25.

25. Timothy J, Scharschmidt B. Pruebas bioquímicas hepáticas. Sleisenger and Fortrand. 2002 Edición número 7 Tomo II. 1300-1314.

26. Kuntz E. Diagnostic in Liver Diseases. *Hepatology Principles and Practice* 2006. 2nd Edition. 393-415.

27. Mousavian S, Becker R, Piepmeyer J, et al. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism: influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 211-214.

28. Pratt D, Kaplan M. Laboratory Test. *Schiff's Diseases of the Liver* 2007. 10th Edition. 53-85.

29. Heathcote J. Management of Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31:1005-1013.

30. Kim W, Therneau T, Wiesner R, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 688-694.

31. Berk P, Noyer C. Clinical chemistry and physiology of bilirubin. *Semin Liver Dis* 1994; 4: 346-355.

32. Dournas B, Peters T. Serum and urine albumin: a progress report on their measurement and clinical significance. *Clin Chem Acta* 1997; 258: 3-20.

33. McMahon B. Selecting appropriate management strategies for chronic hepatitis B: who to treat. *Am J Gastroenterol* 2006;101:S7-S12.

34. Fay F, Schijman A. Virus C. Aspectos diagnósticos de laboratorio. En: Consenso Argentino de Hepatitis C. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35: S21-23.



Gliomatosis cerebri, análisis de 7 casos y revisión de literatura

Pablo Young ¹, Débora Pellegrini ¹, Bárbara C. Finn ¹, José R. Rosler ², Emanuel D. Silva ³, Martin E. Wallberg ⁴, Gastón Piñeiro ⁵, Julio E. Bruetman ⁶

¹ Médicos de planta del servicio de Clínica Médica

² Médico de planta del servicio de Neurocirugía

³ Residente de segundo año del servicio de Neurología

⁴ Médico de planta del servicio de Guardia

⁵ Residente de tercer año del servicio de Clínica Médica

⁶ Jefe de servicio de Clínica Médica

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. Pablo Young

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 4309-6400 (int. 1048)

pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Resumen

La gliomatosis cerebri (GC) es la infiltración difusa del sistema nervioso central por células gliales malignas. El objetivo del presente estudio fue analizar las características clínicas, el tratamiento y evolución de un grupo de pacientes con GC. Se analizaron de manera retrospectiva los registros clínicos de 7 pacientes con diagnóstico de GC entre enero de 1998 y febrero de 2001 en el Hospital Británico de Buenos Aires. Cuatro fueron mujeres y tres hombres. La edad media fue de 51.4 (rango 29-75). De acuerdo al tipo celular predominante cuatro fueron oligodendrogliomas, dos astrocitomas y uno mixto. Los pacientes recibieron quimioterapia y/o radioterapia o la combinación de ambos. La sobrevida global fue de 17.8 meses (rango 12-24). La sobrevida en el grupo de astrocitoma fue de 13.2 meses y en el del oligodendroglioma de 20 meses. Aunque el número de pacientes es pequeño y es un estudio retrospectivo, remarcamos la importancia de la biopsia, por su valor diagnóstico, y además por ser una herramienta útil para definir el pronóstico, ya que algunos reportes recientes señalan que los pacientes con estirpe oligodendroglioma presentan mayor sobrevida.

Palabras clave: Gliomatosis cerebro, glioma, radioterapia, quimioterapia.

Abstract

Gliomatosis cerebri, report of seven cases, and literature review

Gliomatosis cerebri (GC) is a diffuse infiltration of central nervous system by malignant glial cells. This paper goal was to analyze clinical features, treatment and evolution of a group of patients carrying GC. The clinical records of 7 patients diagnosed with GC between January 1998 and February 2001 at the British Hospital in Buenos Aires were retrospectively analyzed. Four were female and three male. The media age was 51.4 (range 29-75). According to the prevailing cell type four were oligodendrogliomas, two astrocytomas and one mixed. Patients were given chemotherapy, radiotherapy, or a combined treatment. The global survival rate was of 17.8 months (range 12-24). The survival in the astrocytoma group was 13.2 months and in the oligodendroglioma group was 20 months. Although it is a small number of patients and a retrospective study, we emphasize the significance of biopsy, not only to achieve diagnosis, but also prognosis. Some recent publications remark that patients carrying oligodendroglioma tumors show longer survival.

Key Words: Gliomatosis cerebro, glioma, radiotherapy, chemotherapy.

La GC es una rara enfermedad neoplásica que tiene como característica principal la infiltración difusa de células gliales malignas a lo largo de extensas regiones del sistema nervioso central. El término GC fue acuñado por Nevin, quien describió tres casos en 1938¹, y cita casos similares comunicados por Hildebrandt y Landau en 1907 y 1911 respectivamente².

Se han reportado en la literatura hasta el momento alrededor de 400 casos, siendo las series más numerosas, las de Taillibert³ con 90 casos, seguidas por las de Del-Carpio-O'Donovan⁴ y Vates⁵, que cuentan con 22 casos cada una.

El objetivo de este trabajo es analizar las características clínicas de una serie de pacientes con GC admitidos en nuestra institución, evaluando los resultados de las modalidades terapéuticas utilizadas. Asimismo realizamos una revisión de la literatura acerca de esta infrecuente entidad.

Material y métodos

Se revisaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 7 pacientes que fueron atendidos por el servicio de Clínica Médica del Hospital Británico de Buenos Aires con diagnóstico de Gliomatosis Cerebri entre enero de 1998 y febrero de 2001. Para ello, fueron incluidos los pacientes que presentaron estudios imagenológicos, resonancia magnética nuclear (RMN) o en su defecto, tomografía axial computada (TAC) compatibles con GC y cuya biopsia evidenciara células neoplásicas de estirpe glial. Se excluyeron aquellos pacientes con clínica o estudios no característicos o dudosos.

Se analizaron los datos demográficos, forma de presentación, tratamiento realizado y evolución durante el seguimiento a largo plazo.

Se realizó la revisión bibliográfica con una búsqueda

en Pubmed usando el término en el campo (MESH) "Gliomatosis cerebri", limitado a estudios en humanos y en idioma Inglés, Castellano, Francés, Italiano y Alemán entre los años 1950 a 2008 encontrando 145 artículos.

Resultados

El grupo estaba compuesto por cuatro mujeres y tres hombres, con edad media de 51.4 años (rango: 29-75). La forma de presentación fue variada, incluyendo cefaleas y vómitos por hipertensión endocraneana (HTE), bradipsiquia, déficits motores, deterioro cognitivo, crisis de ausencia y convulsiones (Tabla 1).

En los 7 casos se realizó biopsia estereotáxica y esta confirmó el origen glial, se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶. Cabe destacar que en 2 casos las células eran astrocíticas (uno gemistocítico, y de alto grado o estadio IV el otro caso), en 4 había características oligodendrogiales de bajo grado y otro era un glioma mixto de bajo grado.

En los 7 pacientes se evidenció en la RMN compromiso difuso de dos o más lóbulos y en uno de ellos se observó compromiso de estructuras infratentoriales. Ninguno de ellos presentó masa tumoral. La mayoría de las lesiones eran hiperintensas en T2 y flair e hipointensas en T1 y no realizaban con gadolinio (Fig. 1). No se realizó espectroscopía.

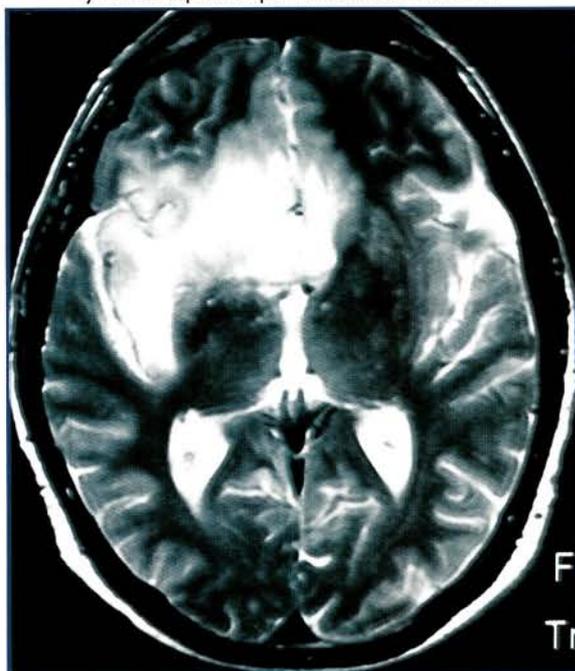
El tratamiento consistió en radioterapia (RT) sola en el primer caso y quimioterapia (QT) con procarbazona, CCNU o lomustina y viscristina (PCV) en los casos 2, 3 y 6, combinado con RT en los últimos dos. Quimioterapia con temozolomida (TMZ) sola en los 3 casos restantes, o sea 4, 5 y 7. Las dosis usadas de TMZ fueron de 200 mg/m² por 5 días cada 4 semanas, los 3 pacientes recibieron entre 14 a 18

Tabla 1. Características de los 7 casos de Gliomatosis Cerebri

Caso	Edad	Sexo	Clínica	Imagen	Histología	TTO	Sobrevida
1	54	M	HTE y ausencias	Frontal bilateral	A GM	RT	15 m
2	75	F	Bradipsiquia	Fronto-temporal derecho	A GIV	QT	12 m
3	46	F	Hemiparesia	Frontal bilateral	O BG	RT y QT	16 m
4	29	F	Convulsiones	Parietooccipital derecho y cerebelo	O BG	QT	20 m
5	35	F	HTE	Fronto-callosa bilateral	Mixto BG	QT y RT	18 m
6	58	M	Confusión y hemiparesia	Fronto-temporal izquierdo	O BG	QT	20 m
7	63	M	Convulsiones	Fronto-temporo-parietal derecho	O BG	QT	24 m

M: masculino; F: femenino; TTO: tratamiento; HTE: hipertensión endocraneana; A: astrocitoma; O: oligodendroglioma; RT: radioterapia; QT: quimioterapia; m: meses; BG: bajo grado; GM: gemistocítico; GIV: grado cuatro o alto grado

Figura 1. RMN en secuencia T2: imagen con compromiso fronto-temporal derecho y frontal izquierdo que no realza con contraste



cursos, con una (media de 16). Las dosis de PCV fueron para P: 60 mg/m² del día 8 a 21 por vía oral, C: 110 mg/m² el día 1 y V: 1.4 mg/m² del día 8 a 29, recibieron de 6 a 8 cursos, con una (media de 7). La dosis de RT utilizadas fueron de 6.000 cGy en el caso 1 y 3 y de 5.500 cGy en el sexto paciente. El seguimiento se realizó en todos los pacientes (100%) con clínica e imágenes. Salvo el segundo caso (astrocitoma de alto grado) el resto tuvieron una mejoría tanto clínica como imagenológica con disminución en la extensión de la lesión debida al tratamiento por tiempos variables. La sobrevida global fue de 17.8 meses (rango 12-24). Todos los pacientes fallecieron. El paciente que recibió RT sola vivió 15 meses. Los tres pacientes que recibieron tratamiento QT con PCV más RT en el caso 3 y 6, vivieron 12, 16 y 20 meses respectivamente. De los que recibieron QT con TMZ vivieron 20, 18 y 24 meses respectivamente. La sobrevida global fue de 17.8 meses (rango 12-24). La sobrevida en el grupo de astrocitoma fue de 13.2 meses y en el del oligodendroglioma de 20 meses. Si se calcula la sobrevida de acuerdo al tratamiento recibido fue de 16.3 meses para el grupo de RT sola o RT más QT (rango 15-18) y de 19.6 meses (rango 12-24) para el grupo QT. De acuerdo a la edad la sobrevida en los menores de 40 años fue de 19 meses y los ma-

yores de esta edad de 17.4 meses.

Todos los pacientes recibieron esteroides y anti-comiciales.

Discusión

La OMS describe a la GC como un tumor difuso glial que invade el cerebro comprometiendo más de dos lóbulos, no teniendo un centro necrótico y preservando la histoarquitectura cerebral⁶. Frecuentemente es bilateral y muchas veces se extiende a estructuras infratentoriales⁵. La GC puede afectar cualquier sitio del neuroeje, el compromiso espinal es raro^{2,5}. Esta entidad se ha observado en todas las razas. Coincidentemente con otros tumores cerebrales, se presenta predominantemente en la cuarta o quinta década de la vida, aunque puede ocurrir en cualquier edad y afecta a ambos sexos por igual^{3,5}. En la serie de Taillibert y col. la más extensa de la literatura con 296 pacientes, 90 de ellos de la (red ANOCEF: French Neuro-oncology network), y los 206 restantes reportados en la literatura entre los años 1993-2004. En esta serie las edades fueron entre 1-85 años (media de 42), 168 hombres y 128 mujeres³.

Las manifestaciones clínicas de la GC son habitualmente sutiles e inespecíficas, a diferencia de lo que ocurre con los demás tumores cerebrales. Esto se debe a que las células tumorales invaden el tejido cerebral sin alterar demasiado su histoarquitectura^{4,5}. Las formas de presentación más frecuentes son cambios del carácter o alteraciones cognitivas, pudiendo también manifestarse con cefalea, convulsiones, signos de foco o alteraciones del sensorio. Otras formas de presentación se han descrito, como epilepsia intratable, compromiso del nervio óptico, hipertensión endocraneana, demencia e hidrocefalia, parkinsonismo, compromiso visual cortical, compromiso de varios pares craneales, epilepsia parcial continua, y amnesia global transitoria^{2,5}.

La tomografía computada puede ser normal o mostrar áreas hipodensas mal definidas, con o sin efecto de masa⁷. Si bien los hallazgos de la RMN son variables, tienden a ser más dramáticos de lo que la clínica manifiesta. La RMN en T2 y flair es altamente sensible para demostrar la extensión de la enfermedad⁸. De acuerdo al patrón de crecimiento, la OMS clasifica a esta entidad en primaria, cuando la infiltración es difusa sin (tipo I) o con (tipo II) una masa tumoral asociada, y secundaria, cuando

el compromiso proviene de un glioma preexistente^{3,5,9}. Incluso las formas primarias tipo I pueden tener zonas de neoplasia de alto grado que se correlacionan con el pronóstico. En estos casos, la resonancia magnética espectroscópica puede ser de utilidad ya que las identifica como "hot spots o manchas calientes", permitiendo dirigir las biopsias hacia estas regiones^{5,10}. Según algunos autores, la GC tendría características únicas en la resonancia magnética espectroscópica que la distinguirían de otros tumores^{5,10}. En RMN hay señal anormal homogénea hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 y flair afectando sustancia gris y blanca cuyos límites se tornan borrosos⁸. Es habitual el compromiso bihemisférico, predominantemente en hipotálamo, tálamo, y ganglios basales; con engrosamiento de circunvoluciones y eventual extensión cerebelo-troncal. También es posible observar refuerzo leptomeníngeo por extensión de enfermedad o más raramente secundario a permeabilidad aumentada en la barrera hematoencefálica¹¹. A menudo la secuencia de difusión es normal. La tomografía por emisión de protones (PET) demuestra hipometabolismo en las áreas afectadas incluyendo la corteza; este hallazgo explica la alta incidencia del deterioro cognitivo en el curso de la enfermedad¹².

Cuando la GC se presenta con un síndrome de hipertensión endocraneana aislado, puede plantearse diagnóstico diferencial con pseudotumor cerebro. En ésta última patología, es característica la ausencia de alteraciones de señal parenquimatosas en la RMN.

Por la presentación de la GC en imágenes, también puede plantearse el diagnóstico diferencial con: encefalitis atípica, glioma multicéntrico, y algunas formas de oligodendroglioma^{13,14}. La ausencia de fiebre y el inicio progresivo de los síntomas, junto con la normalidad de la secuencia de difusión, permiten descartar encefalitis.

El glioma multicéntrico tiene manifestaciones clínicas similares, pero a diferencia de la GC, la resonancia magnética demuestra falta de continuidad entre las diferentes áreas de señal anormal^{13,14}. Sólo el examen anatomopatológico permite el diagnóstico diferencial entre formas infiltrantes difusas de oligodendroglioma y GC. Las trombosis venosas, particularmente las profundas, cursan con edema predominantemente vasogénico y pseudotumoral, no visible en difusión, y que afecta indistintamente sustancia blanca y núcleos grises¹⁴. El contexto clí-

nico y las secuencias angiográficas para tiempos venosos facilitan el diagnóstico diferencial. Otros diagnósticos que en menor medida se confunden con la GC son: esclerosis múltiple y otras enfermedades de la sustancia blanca (otras desmielinizantes como la encefalomielitis diseminada, isquémica-vasculíticas, infecciosas, tóxico-metabólicas, mitocondriales, tumorales, encefalopatía espongiiformes), demencia y hemimegalencefalia. La biopsia es esencial para el diagnóstico de certeza. Desde el punto de vista angiográfico la GC puede simular una vasculitis primaria del sistema nervioso central. La GC también puede coexistir con otras patologías como la esclerosis múltiple, la neurofibromatosis y el adenoma pituitario entre otras^{2,5,13,14}.

El diagnóstico requiere de la correlación de los hallazgos de neuroimágenes con la anatomía patológica. En ausencia de hipertensión endocraneana que contraindique la punción lumbar, es posible aislar células atípicas en el LCR⁵.

Los tumores difusos cerebrales, con una masa compacta central y destrucción tisular son gliomas infiltrativos difusos de tipo común y no deben ser considerados GC. En relación a esta entidad, se ha debatido siempre si se trata de una entidad patológica en sí o bien es más bien un tipo especial de astrocitoma con infiltración difusa. En 1995 Hechst y col¹⁵, demuestran diferencias en las alteraciones cromosómicas en una y otra entidad, y posteriormente en 1997, Kattar y col¹⁶, hallan inestabilidad de microsatélites en la gliomatosis lo que apoya también la neta separación entre la gliomatosis y el astrocitoma difuso. La OMS, en su última revisión del año 2000 ha aceptado por fin la gliomatosis dentro del capítulo de tumores neuroepiteliales de origen incierto⁶. Microscópicamente se observa una típica infiltración difusa de células astrocíticas en diversos grados de diferenciación, aunque hay casos más raros de GC de origen oligodendrogliar, pero en creciente aumento^{17,18}. Naturalmente, el marcador inmunohistoquímico, al tratarse de células de naturaleza astrocitaria es la proteína fibrilar glial. A diferencia de lo que ocurre en los gliomas, no hay evidencia de proliferación vascular, mitosis ni necrosis. El infiltrado celular es perineuronal, perivascular, y/o subpial. Es de destacar que en 4 de los 7 casos descritos en nuestra serie se presentaron en el estudio anatomopatológico células oligodendrogliales. Se hallaron mutaciones del p53 en

biopsias de pacientes con GC, similar a lo que ocurre con los astrocitomas fibrilares difusos. Teniendo en cuenta lo previo, se podría decir que desde el punto de vista histológico, existen tres variantes a saber: astrocítica, oligodendroglial y mixta^{18,19}.

Existen dos hipótesis acerca de la fisiopatología de la GC: 1) la aparición simultánea de diferentes focos de transformación en distintos puntos del sistema nervioso central (hipótesis del origen oligoclonal) o 2) la diseminación de un único clon celular hacia distintas regiones (hipótesis del origen monoclonal)⁵. Hay reportes que muestran que la GC comparte ciertas características genéticas con el glioblastoma multiforme²⁰.

Es interesante la observación de que tumores primarios del sistema nervioso central (astrocitoma, oligodendroglioma y glioblastoma) pueden evolucionar a GC (GC secundaria), tanto como se ha observado lo contrario, casos de GC con evolución a glioblastoma multiforme^{21,22}.

En la serie de Vates y col⁵, el performance status menor o igual a 70 (Karnofsky performance scale score) se correlacionó con un peor pronóstico en el análisis univariado y multivariado, al igual que el grado histológico (Grado III o IV), y la mayor edad. En la serie de Taillibert y col³, con 296 pacientes, la sobrevida media global fue de 14.5 meses. Esta fue mayor en los pacientes con una edad menor a 42 años (17 meses vs 13 meses), con performance status mayor o igual a 80 (27 meses vs 9 meses), con gliomas de bajo grado (grado 2: 20 meses, grado 3: 11.5 meses, grado 4: 8.5 meses), y en el subtipo oligodendroglial (36 meses comparado con 14 meses de la GC mixta, y con 11 meses de GC astrocítica). En esta serie la población masculina fue más joven que la femenina (media de edad de 39 vs 45 años), los varones tuvieron una mayor incidencia de GC oligodendroglial (22% vs 13%) lo que explica el mejor pronóstico de la población masculina (sobrevida media de 17 meses vs 11.5 meses). Nuestros pacientes no fueron categorizados de acuerdo a la escala de Karnofsky (Karnofsky performance scale score).

El tratamiento de la GC ha tenido resultados modestos y variables. En parte esta variabilidad en la respuesta al tratamiento y en el pronóstico se debe al espectro histológico de la GC. La ausencia de datos prospectivos multicéntricos, de criterios estandarizados en las imágenes para el diagnóstico y la respuesta al tratamiento, hacen que sea difícil de sacar

conclusiones sobre este último. Existe consenso de que el tratamiento prolonga la sobrevida. La sobrevida sin tratamiento va de 3 a 6 meses. La cirugía no es una opción de tratamiento, debido a la extensión de la enfermedad y ésta solo se reserva para la biopsia. La biopsia es fundamental para diagnóstico y pronóstico, ya que como se ha observado en trabajos recientes los tumores oligodendrogliales serían más quimiosensibles, por lo tanto con una mejor respuesta al tratamiento^{17,18,23}. La radioterapia, con o sin quimioterapia, mejora o al menos estabiliza la enfermedad, aunque ésta conlleva un riesgo severo de toxicidad^{19,24}. La RT continua siendo una opción atractiva en pacientes con GC astrocítica de bajo grado que progresaron luego de dos líneas de QT⁹. No se han observado diferencias en la respuesta al tratamiento entre dosis bajas (4.500 a 5.400 cGy) y altas (6.400 a 8000 cGy), pero si en la toxicidad, por lo cual se prefieren las dosis bajas²⁴.

Existe un entusiasmo creciente en tratar a la GC (en todas sus variantes histológicas) de inicio con QT, evitando así la neuro-toxicidad de los grandes campos de RT necesarios para tratar estos tumores con afectación multilobular⁹.

La quimiosensibilidad de los tumores oligodendrogliales que fuera descrita en 1998 por Cairncross, está en relación a la codeleción o pérdida cromosómica 1p- o 19q-, por lo cual en todos los pacientes con esta estirpe se debería buscar este genotipo²⁵⁻²⁷. Recientemente el grupo de Kaloshi y col²⁸, evaluaron 25 pacientes con GC oligodendroglial que recibieron TMZ. De ellos el subgrupo que presentó la codeleción 1p- o 19q-, tuvo mejor respuesta a la TMZ y mayor sobrevida.

El tratamiento de elección para la GC (preferentemente oligodendroglial) es la QT, tanto el esquema con PCV como la TMZ. Se ha demostrado que estos esquemas tienen la misma eficiencia, pero con la TMZ existe menor toxicidad, por lo cual hoy día es el esquema preferido⁹. Si la enfermedad progresa luego de la primera línea de QT, el 25-50% responderá a una segunda línea (preferentemente con una droga que no se haya utilizado previamente). Levin y col²³, utilizaron PCV como primera línea seguido de TMZ cuando se constató progresión. Ellos observaron una respuesta objetiva en el 45% y un tiempo medio hasta la progresión del tumor de 13 meses con la segunda línea de TMZ en pacientes vírgenes de RT.

Similar a lo que ocurre en la bibliografía, la supervivencia de nuestros pacientes en el grupo de astrocitoma fue de 13.2 meses y en el del oligodendroglioma de 20 meses. Aunque el número de pacientes es pequeño y es un estudio retrospectivo, remarcamos la importancia de la biopsia, no solo para el diagnóstico, sino pronóstico, ya que este último se ha correlacionado con la histología.

Bibliografía

1. Nevin S. Gliomatosis cerebri. *Brain* 1938; 61: 170-191.
2. Couch JR, Weiss SA. Gliomatosis cerebri, report of four cases and review of the literature. *Neurology* 1974; 24: 504-511.
3. Taillibert S, Chodkiewicz C, Laigle-Donadey F, et al. Gliomatosis cerebri: a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature. *J Neurooncol* 2006; 76: 201-5.
4. Del Carpio-O'Donovan R, Korah I, Salazar A, and Melançon D. Gliomatosis Cerebri. *Radiology* 1996; 198: 831-5.
5. Vates GE, Chang S, Lamborn KR, Prados M, Berger MS. Gliomatosis Cerebri: A Review of 22 Cases. *Neurosurgery* 2003; 53: 261-71.
6. Kleihues P, Cavenne WK. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC Press, 2000.
7. Shin YM, Chang KH, Han MH, et al. Gliomatosis cerebri: comparison of MR and CT features. *Am J Radiol* 1993; 4: 859-62.
8. Ponce P, Alvarez Santullano MV, Otermin E, et al. Gliomatosis Cerebri: findings with CT and MRI. *Eur J Radiol* 1998; 28: 226-9.
9. Chamberlain MC. Gliomatosis cerebri: better definition, better treatment. *Neurology* 2004; 63: 204-5.
10. Guzman-de-Villoria JA, Sanchez-Gonzalez J, Munoz L, et al. 1H MR spectroscopy in the assessment of gliomatosis cerebri. *Am J Radiol* 2007; 188: 710-4.
11. Rippe DJ, Boyko OB, Fuller GN, et al. Gadopentetate-dimeglumine-enhanced MR imaging of gliomatosis cerebri: appearance mimicking leptomeningeal tumor dissemination. *Am J Neuroradiol* 1990; 11: 800-1.
12. Dexter MA, Parker GD, Besser M, Ell J, Fulham MJ. MR and positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18 in gliomatosis cerebri. *Am J Neuroradiol* 1995; 7: 1507-10.
13. Pyhtinen J, Paakko E. A difficult diagnosis of gliomatosis cerebri. *Neuroradiology* 1996; 38: 444-8.
14. Rust P, Ashkan K, Ball C, Stapleton S, Marsh H. Gliomatosis cerebri: pitfalls in diagnosis. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 361-3.
15. Hecht BK, Turk-Carel C, Chatel M, et al. Chromosomes in gliomatosis cerebri. *Genes Chromosomes. Cancer* 1995; 14: 149-153.
16. Kattar MM, Kupsy WJ, Shimoyama RK et al. Clonal analysis of gliomas. *Hum Pathol* 1997; 28: 1166-79.
17. Balko MG, Blisard KS, Samaha FJ. Oligodendroglial gliomatosis cerebri. *Hum Pathol* 1992; 23: 706-707.
18. Di Ieva A, Gaetani P, Giannini M, et al. Oligodendroglial gliomatosis cerebri. Case report. *J Neurosurg Sci* 2006; 50: 123-5.
19. Elshaikh MA, Stevens GH, Peereboom DM, et al. Gliomatosis cerebri: treatment results with radiotherapy alone. *Cancer* 2002; 95: 2027-31.
20. Mawrin C. Molecular genetic alterations in gliomatosis cerebri: what can we learn about the origin and course of the disease? *Acta Neuropathol* 2005; 110: 527-36.
21. Jimenez P, Mollejo M, Marsal C. [Gliomatosis cerebri: evolution to glioblastoma multiforme.] *Neurologia* 2007; 22: 391-4.
22. Kannuki S, Hirose T, Horiguchi H, Kageji T, Nagahiro S. Gliomatosis cerebri with secondary glioblastoma formation: report of two cases. *Brain Tumor Pathol* 1998; 15: 111-6.
23. Levin N, Gomori JM, Siegal T. Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri: results with temozolomide. *Neurology* 2004; 63: 354-6.
24. Horst E, Micke O, Romppainen ML, et al. Radiation therapy approach in gliomatosis cerebri—case reports and literature review. *Acta Oncol* 2000; 39: 747-51.
25. Ware ML, Hirose Y, Scheithauer BW, et al. Genetic aberrations in gliomatosis cerebri. *Neurosurgery* 2007; 60: 150-8.
26. Braeuning S, Schneider-Stock R, Kirches E, et al. Evaluation of molecular genetic alterations associated with tumor progression in a case of gliomatosis cerebri. *J Neurooncol* 2007; 82: 23-7.
27. Herrlinger U, Felsberg J, Kuker W, et al. Gliomatosis cerebri: molecular pathology and clinical course. *Ann Neurol* 2002; 52: 390-9.
28. Kaloshi G, Everhard S, Laigle-Donadey F, et al. Genetic markers predictive of chemosensitivity and outcome in gliomatosis cerebri. *Neurology* 2008; 70:590-5.



Síndrome Eagle

Adriana García¹, José Rogondino¹, Mauricio Sivero¹, Pablo Bonardo², Juan Carlos Spina¹

¹ Servicio de Diagnóstico por imágenes

² Servicio de Neurología

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dra. Adriana García

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 4309-6400 (int /2758) Fax: 011 4309-3393

adriana.garcia09@gmail.com

Paciente sexo masculino de 50 años. Presenta un cuadro sincopal durante una sesión de kinesiología cuando le rotan el cuello hacia la derecha.

El síndrome de Eagle esta caracterizado por apófisis estiloides hipertróficas o elongadas o calcificación del ligamento estiloideo, ocasionando cefaleas, dolor torácico o cervical recurrente.

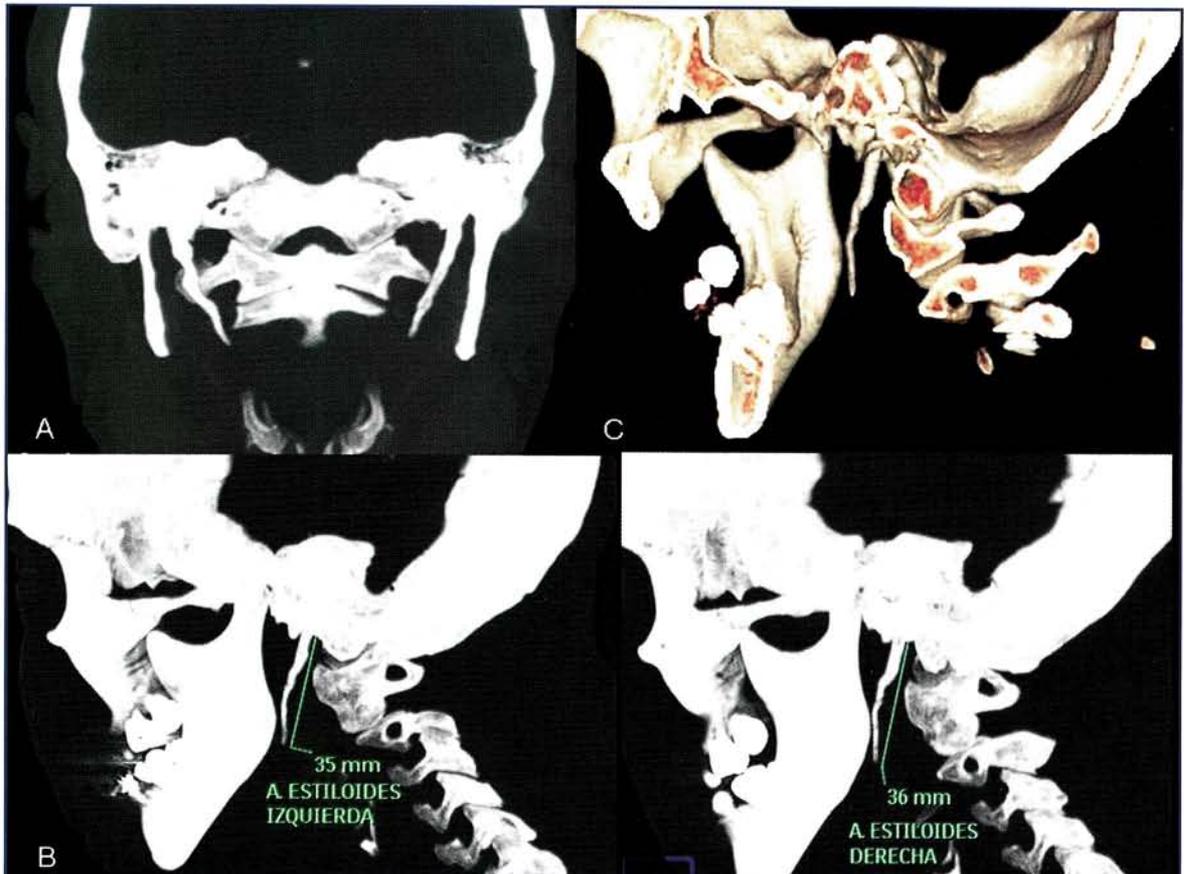


Figura 1. Reconstrucción Tomográfica Bidimensional Coronal **A** y Sagital **B** que demuestran ambas apófisis estiloides elongadas, también apreciadas en la reconstrucción tridimensional **C**

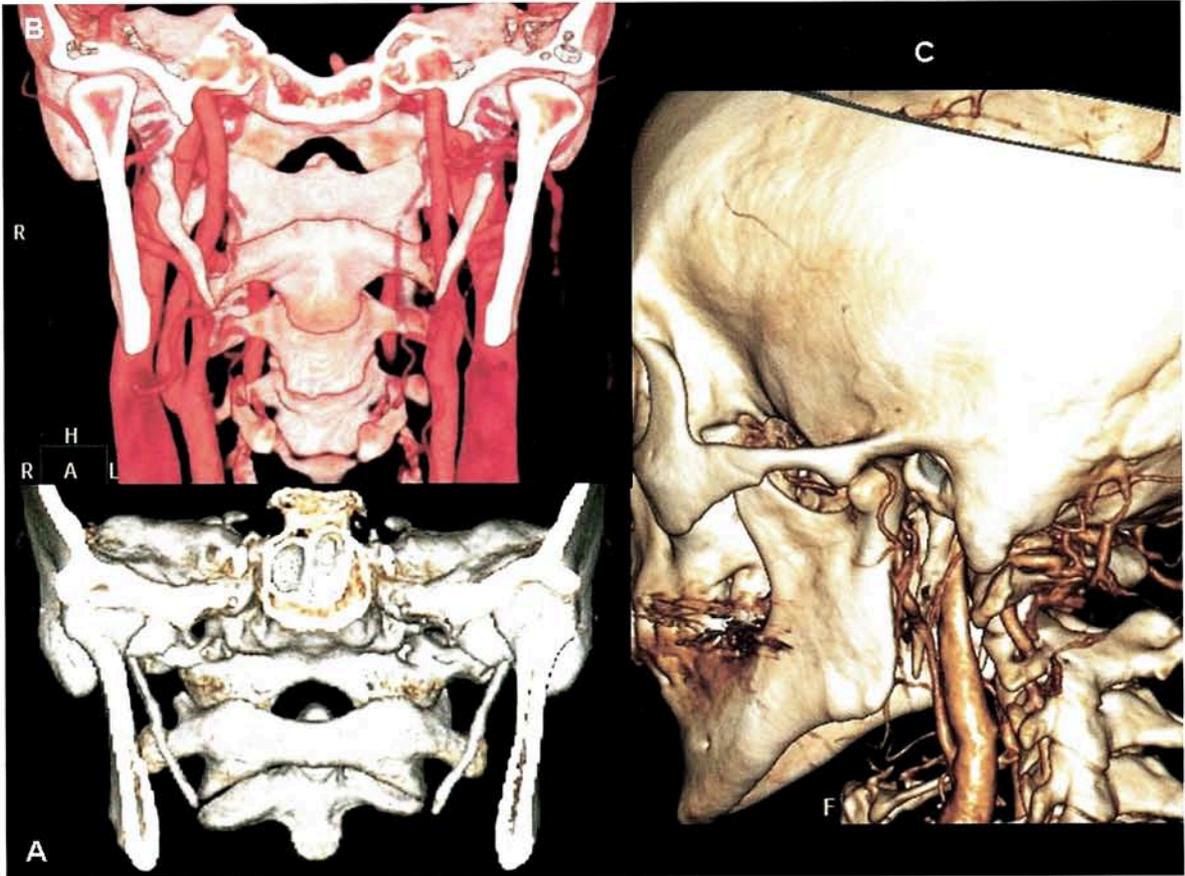


Figura II. En **A** reconstrucción coronal tridimensional visión frontal coronal de ambos procesos estiloideos elongados en las figuras **B** y **C** su relación con las estructuras vasculares Arteria Carótidas Internas y Externas así como sus ramas

El 4% de la población puede presentar apófisis estiloideas elongadas.

El cuadro sincopal que presentan se debe a la compresión de la arteria carótida por la apófisis, provocado cuando el paciente flexiona la cabeza.

El síndrome se debe sospechar en pacientes jóvenes, con dolor torácico crónico y cuadros sincopales ocasionados cuando el paciente flexiona la cabeza.

Su diagnóstico es claro con la Tomografía computada y reconstrucción tridimensional.

Su tratamiento con remisión de los síntomas es la estiloidectomía.



Tromboprofilaxis de enfermedad tromboembólica venosa

José Ceresetto¹, Federico Bottaro²

¹ Servicio de Hematología

² Servicio de Clínica Médica

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. J. Ceresetto

Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.

Tel: 011 4304-1081 int 2560

jceresetto@intramed.net

fbottaro@hbritanico.com.ar

Introducción

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es un problema mayor en la política de salud pública internacional. Es la primera causa de muerte en pacientes internados y tercera causa de muerte de origen cardiovascular. De hecho, es el problema clínico más importante en muchos subgrupos de pacientes: 1º causa de re-internación en artroplastia de cadera, 1º causa de muerte en embarazo, en cirugía de vesícula y de hernia abdominal. La Agencia Federal para la Investigación y Calidad en Salud en EE.UU. considera hoy al uso apropiado de la tromboprofilaxis como la más importante medida a tomar en una Institución para mejorar su "Calidad de Prestaciones". Una de las características más trascendentes de esta enfermedad es que por cada embolia pulmonar sintomática que diagnosticamos existen 2,5 casos de tromboembolismo pulmonar (TEP) fatal que nunca logramos identificar. A tal punto que entre 40 y 60 % de las muertes por TEP ocurren en pacientes sin diagnóstico de trombosis previa y 20 % de los pacientes comienzan su enfermedad como muerte súbita por una embolia pulmonar masiva. Solo para poner estos valores en contexto, la cantidad total de muertes hospitalarias por esta enfermedad en Inglaterra supera al número total de muertes combinado por cáncer de mama, SIDA y accidentes de tránsito.

La profilaxis antitrombótica es la única herramienta útil que tenemos para evitar estas muertes. Por esta razón existen guías y consensos, locales e internacionales, para tratar de efectivizar la prevención en los pacientes de riesgo.

Sin embargo, pese a los esfuerzos de innumerables publicaciones y a la seriedad con que se trata este problema en la bibliografía internacional, la realidad nos muestra que **todavía no hacemos una adecuada profilaxis**. El estudio ENDORSE recientemente publicado, es un registro internacional sobre cómo se realizó la profilaxis de ETV en 68.000 pacientes internados en hospitales de todo el mundo (incluidos 4 países de Latino América). Lamentablemente muestra que solo 50% de los pacientes con indicación de profilaxis antitrombótica según guías internacionales recibió una prevención adecuada. Es más, 36% de los pacientes quirúrgicos y 52% de los pacientes clínicos no recibieron ninguna profilaxis pese a tener un riesgo real de ETV. Tengamos en cuenta que el 50-70% de los eventos tromboembólicos ocurren en pacientes clínicos y que entre el 70 y 80% de las muertes por TEP son pacientes no quirúrgicos.

Éstas son las guías para la profilaxis antitrombótica desarrolladas en el Hospital Británico de Buenos Aires:

Guía de INTERNACIONES QUIRÚRGICAS

Edad	Tiempo Cirugía	Factores Clínicos	Grupo Riesgo TVP	Conducta	Tiempo
18-40 años	Cualquier tiempo	NO	BAJO	Movilización Temprana Medias Elásticas (≥ 20 mmHg)	Durante Internación Con Hemostasia conservada HNF 1° dosis 2 hs preoperatorio sc HBPM riesgo ALTO: 1° dosis s.c. 12 hs preop o 50% de la dosis 6-8 horas postop. luego dosis habitual hasta alta Bemiparina: 1° dosis 6 hs postoperatoria
		Si (1)	MODERADO	• CNI • HNF. 5000 U c/ 12 hs s.c. • HBPM: Enoxaparina 20 mg/día Nadroparina 0,3 cc/día Bemiparina 2500 U/día	
		Si (2)	ALTO	• CNI (mínimo por 5 días) • HNF 5000 U sc c/ 8 hs • HBPM : Enoxaparina 40mg/día Nadroparina 0,4 cc Bemiparina 3500U/día	
41-59 años	 < 45'	NO	MODERADO	Conducta RIESGO MODERADO	
		Si (1)			
	Si (2)	ALTO	Conducta RIESGO ALTO		
	 > 45'	NO	MODERADO	Conducta RIESGO MODERADO	
Si (1-2)		ALTO	Conducta RIESGO ALTO		
> 60 años	 < 45'	NO	MODERADO	Conducta RIESGO MODERADO	Profilaxis prolongada luego del ALTA En RTC, Fx cadera, y Cirugía oncológica mayor abdominal 30 días totales. Considerar extender profilaxis en RTR con factores de riesgo clínicos
		Si (1-2)	ALTO	Conducta RIESGO ALTO	
	 > 45'	NO			
Sin importar EDAD o TIEMPO de cirugía, si el paciente pertenece al grupo 3			MUY ALTO	• CNI o Medias Elásticas + • HBPM: Enoxaparina 40 mg /día Bemiparina 3500 U/día	

CNI: Compresión Neumática Intermitente, HBPM: heparina de Bajo Peso Molecular, HNF: Heparina No Fraccionada, RTR: Reemplazo Total de Rodilla, RTC: Reemplazo Total de Cadera. En negrita figura la conducta sugerida como primera línea para la profilaxis de ETV.

Factores clínicos de riesgo para TVP - TEP

BAJO RIESGO	(1) - Riesgo MODERADO	(2) - Riesgo ALTO	(3) - Riesgo MUY ALTO
Sin factores de riesgo clínico	Anticonceptivos orales / Estrogenoterapia Insuficiencia Venosa Crónica Embarazo – Puerperio (6 semanas) Viaje en avión (>8 hs de vuelo en el último mes) Cirugía abdominal complicada Enfermedad reumatológica Enfermedad inflamatoria o infecciosa aguda	Insuficiencia Respiratoria, EPOC descompensado Neumonía Insuficiencia Cardíaca BMI > 30 (obesidad) Cirugía Torácica Enfermedad inflamatoria Intestinal Enfermedad Oncohematológica/ HPN Cáncer Activo – Quimioterapia Síndrome nefrótico activo Quemados Internación UTI Sepsis	Politraumatismo ACV / Inmovilización de miembros inferiores (plejía-paresia) Fractura Cadera Trombofilia Antecedente de TVP – TEP Paciente >60 años con múltiples factores de riesgo Cirugías: Bricker / Duodenopancreatectomía Exenteración pelviana / Vulvectomía Radical / RTC y RTR Cirugía bariátrica

Guía de INTERNACIONES CLÍNICAS

Factores clínicos	Grupo riesgo TVP	Conducta	Tiempo
Cualquier Edad SIN Factores de Riesgo	BAJO	- Movilización Temprana - Medias Elásticas (≥ 20 mmHg)	Durante la Internación
Edad > 60 años + movilidad reducida (permanece en cama o silla mas del 50% del día) Anticonceptivos orales / Estrogenoterapia Insuficiencia Venosa Crónica Embarazo – Puerperio (6 semanas) Viaje en avión (>8 hs de vuelo en el último mes) Antecedente de Cirugía abdominal/ trauma en últimas 6 semanas Enfermedad inflamatoria o infecciosa aguda sin otro FR Enfermedad reumatológica	MODERADO	- Medias Elásticas (≥ 20 mmHg) - Compresión neumática intermitente - Heparina no Fraccionada 5000 U sc c/ 12 horas - HBPM: • Nadroparina 0,3 cc c/24 horas • Bemiparina 2500 U sc c/24 horas	
Insuficiencia Respiratoria / Exacerbación de EPOC / Neumonía Insuficiencia cardiaca descompensada Antecedente Insuficiencia cardiaca o EPOC BMI > 30 (obesidad) Enfermedad inflamatoria Intestinal activa Enfermedad Oncohematológica / HPN Cáncer activo – Quimioterapia Síndrome nefrótico activo Quemados Infarto Agudo de Miocardio o S. Coronario agudo Internación en UTI Sepsis ACV con hemiplejía-paresia de miembros inferiores Inmovilización de miembros inferiores	ALTO	- Compresión neumática intermitente - Heparina No fraccionada 5000 U sc c/ 12 hs - HBPM: • Enoxaparina 40 mg c/ 24 horas • Nadroparina 0,3 cc c/24 horas • Bemiparina 3500 U sc c/24 horas	
Politraumatismo Trombofilia Antecedente de TVP – TEP Insuficiencia Respiratoria en ARM	MUY ALTO	- CNI o Medias Elásticas ASOCIADAS a - HBPM: • Enoxaparina 40 mg c/ 24 horas • Nadroparina 0,3 cc c/24 horas • Bemiparina 3500 U sc c/24 horas	

HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna. HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular. En negrita figura la conducta sugerida como primera línea para la profilaxis de ETV. Considerar aumentar la categoría de riesgo ante la combinación de dos factores de riesgo.

Solo se recomienda el uso de profilaxis con métodos mecánicos cuando esté contraindicada la profilaxis farmacológica o como adyuvante de la profilaxis de alto riesgo.

CONTRAINDICACIONES PARA PROFILAXIS FARMACOLÓGICA con HEPARINAS:

- Sangrado activo
- Politraumatismo con alto riesgo de sangrado, hemisección medular incompleta con hematoma
- Hemorragia cerebral reciente (7 días)
- Trombocitopenia severa (< 50.000/mm³)
- Coagulopatía severa con alto riesgo de sangrado
- Antecedente de alergia a heparina o trombocitopenia por heparina

▪ **Cirugía de Bajo Riesgo** (estos pacientes no requieren profilaxis farmacológica si no agregan factores de riesgo clínico): cirugía laparoscópica, cirugía ambulatoria, RTU de próstata, artroscopia, cirugía pediátrica, cirugía de mama, cirugía de miembros superiores.

▪ **Cirugía Bariátrica:** siempre profilaxis de alto riesgo y en dosis mayores de HBPM que la habitual: enoxaparina 60-80 mg/día.

▪ **Neurocirugía:** profilaxis mecánica en pacientes de alto riesgo las primeras 24 hs. Luego rotar a HBPM dosis de alto riesgo o HNF x 2.

▪ **Cirugía de Revascularización Coronaria:** siempre profilaxis, preferir HBPM en dosis de alto riesgo sobre HNF.

Consideraciones en situaciones clínicas especiales

a. Insuficiencia renal:

La mayoría de las drogas usadas habitualmente en la prevención de ETV son eliminadas por vía renal. La disminución de la función renal puede generar acumulación de diversos fármacos y aumentar el riesgo de sangrado. En pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina calculado mediante técnica de Cockcroft <50 ml/min) se deberán considerar las siguientes sugerencias:

1. Los pacientes de mayor riesgo son los que poseen ClCreat <30 ml/min.

2. Siempre se debe realizar el cálculo de Clearance de creatinina (Cockcroft-Gault) ante la administración de una droga antitrombótica:

$$\text{Clearance de Creatinina Calculado (Cockcroft)} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg)}^*}{\text{Creat. Sérica (mg/dl)} \times 72}$$

* (x 0,85 si es sexo femenino)

3. Considerar especial atención a poblaciones de mayor riesgo de deterioro de la función renal y sangrado: pacientes diabéticos, ancianos, pacientes con diátesis hemorrágica o antecedentes previos de sangrado.

4. De ser posible privilegiar el uso de drogas antitrombóticas que no presenten potencial de acumulación.

5. Se debe considerar la reducción o ajuste de dosis de drogas antitrombóticas. De las heparinas de bajo peso molecular, solo la enoxaparina cuenta con recomendaciones específicas de ajuste de dosis en insuficiencia renal.

6. En los casos en que sea posible realizar el monitoreo de la actividad anticoagulante mediante dosaje del factor Xa (heparinemia), rango de profilaxis: 0.2 a 0.4 UantiXa (ver Tabla I).

b. Variaciones de peso corporal

No existen recomendaciones generales sobre la necesidad de modificación de dosis en pacientes obesos.

El aumento del peso corporal es un factor pro-trombótico per se, especialmente en el contexto de la internación quirúrgica o clínica, por lo que estos pacientes deberían recibir medidas de prevención agresivas (ver Tabla 2).

Tabla I

Consideraciones de los fabricantes en condiciones de deterioro de la función renal y sugerencias de los autores			
	Droga	Dosis profilaxis habitual	Recomendación
Heparina No Fraccionada	Heparina Sódica	5000 UI s.c. cada 8 a 12 horas	No ajuste de dosis. Droga recomendada para pacientes con CICreat. <30 ml/min
Heparinas de Bajo Peso Molecular	Bemiparina sódica (Badyket®)	2500 a 3500 UI anti-Xa s.c. c/24 hs.	No recomendaciones
	Nardroparina cálcica (Fraxiparine®)	Dosis media: 2850 UI anti-Xa s.c. c/24 hs Dosis se ajusta a peso. 1 ml Fraxiparine® = 9500 UI anti-Xa	CICr ≥50 ml/min: sin cambios CICr entre 30-50 ml/min: Considerar reducción de dosis en 25 - 33% CICr ≤30 ml/min: reducir dosis en 25 - 33%
	Enoxaparina (Clexane®)	20 a 40 mg s.c. cada 24 horas	CICr ≤30 ml/min: 20 mg s.c. c/24 hs. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con CICr entre 30 y 50 ml/min, aunque si monitoreo de heparinemia y uso cuidadoso.
Pentasacárido	Fondaparinux sódico (Arixtra®)	2,5 mg s.c. cada 24 horas	Contraindicada en pacientes con CICr ≤ 30 ml/min. Los pacientes con CICr ≤ 50 ml/min presentan un elevado riesgo de sangrado.
Inhibidor directo factor II activado	Dabigatrán etexilato (Pradaxa®)	Solo aprobado para reemplazo total de cadera y rodilla hasta el momento. 220 mg V.O. cada 24 horas	CICr entre 30-50 ml/min: reducción de dosis a 150 mg V.O. c/24 horas (2 comprimidos de 75 mg). No debe usarse en pacientes con CICr ≤30 ml/min. Los pacientes ≥75 años de edad deben recibir solo 150 mg c/24 horas.

Nuevas Drogas Antitrombóticas

Fondaparinux: solo tendría lugar en pacientes con muy alto riesgo de tromboembolismo venoso, pacientes con antecedente de trombocitopenia inmune por heparina o cuando por alguna razón no se puede dar la profilaxis en el postoperatorio inmediato y debemos comenzar al día siguiente de la cirugía.

Dosis: 2.5 mg SC una vez por día. Primera dosis 6 hs postop. o al día siguiente de la cirugía. Contraindicada con insuficiencia renal severa.

Dabigatran etexilato: antitrombótico oral directo

aprobado para profilaxis luego de artroplastia de cadera o rodilla.

Primera dosis hasta 4 horas luego de la cirugía y 50% de la dosis normal (70 o 110 mg). Luego reciben 220 mg/día pero se ajusta a 150 mg / día con edad mayor a 75 años y si tiene insuficiencia renal moderada.

Rivaroxaban: antagonista del factor Xa oral directo aprobado para profilaxis luego de artroplastia de cadera o rodilla.

Primera dosis 6-8 hs postoperatorio y luego una vez por día 10 mg por boca. Contraindicada con insuficiencia renal severa.

Tabla 2

Consideraciones de los fabricantes y sugerencias de los autores en relación al peso corporal				
Droga		Recomendación		
Heparina Sódica (No Fraccionada)		No ajuste de dosis		
Heparinas de Bajo Peso Molecular	Bemiparina sódica (Badyket®)	No recomendaciones		
	Nardroparina cálcica (Fraxiparine®) En pacientes de muy alto riesgo	Peso (kg)	Volumen de Fraxiparine® hasta 3er día posoperatorio	Volumen de Fraxiparine® luego del 4to día posoperatorio
		<51	0,2 ml	0,3 ml
		51 a 70	0,3 ml	0,4 ml
>70	0,4 ml	0,6 ml		
	Enoxaparina (Clexane®)	No indicaciones específicas. Se debe tener especial cuidado en pacientes de sexo femenino con peso ≤45 kg y masculino con peso ≤57 kg ya que tienen mayor riesgo de sangrado.		
Pentasaacárido	Fondaparinux sódico (Arixtra®)	El clearance plasmático de fondaparinux se incrementa con el peso corporal (9% de incremento por cada 10 kg por sobre el peso promedio). Se debe tener especial cuidado en pacientes < 50 kg de peso.		
Inhibidor directo factor II activado	Dabigatrán etexilato (Pradaxa®)	Los pacientes con peso corporal ≥120 kg presentan 20% menos de exposición al fármaco y los pacientes ≤48 kg tienen un incremento cercano al 25% pero sin significado clínico. NO requiere ajuste de dosis basada en el peso.		

Bibliografía Recomendada

1. Geerts W, Bergqvist D, Pineo G y col. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice Guidelines (8th edition) Chest 2008; 133: 381S-453S.
2. Cohen AT, Tapson V, Bergman J y col. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care set

- ring (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387-94.
3. Turpie A. State of the Art. A journey through the world of antithrombotic therapy. Sem Throm Hemost 2002; 28 (suppl 3): 3-11.
4. Bates Sh, Weitz J. The status of new anticoagulants. British J Haematol 2006;134:3-19



Síndrome febril prolongado y alteración del hepatograma

**María José Larroude¹; Sonia Pankl²; María Fernanda Mosele¹; Julio Enrique Bruetman³;
Debora Pellegrini⁴; Gonzalo Fleire⁴; Silvia Quadrelli⁵**

¹ Residente del servicio de Clínica Médica.

² Jefa de residentes del servicio de Clínica Médica.

³ Jefe del servicio de Clínica Médica

⁴ Médica de planta del servicio de Clínica Médica.

⁵ Médica de planta del servicio de Neumonología.

Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Dr. E. Bruetman
Perdriel 74, Buenos Aires, Argentina.
Tel: 011 4309-6400 int (2249)
julio101@hotmail.com
gonzaf46@hotmail.com

Paciente de sexo masculino de 64 años de edad, oriundo de Tierra del Fuego, con antecedentes de diverticulosis colónica no complicada y colecistectomía por litiasis biliar 15 años atrás. Ocho años después de la cirugía, presentó un síndrome coledociano por lo que requirió colangiografía retrógrada endoscópica con papilotomía.

Consultó a nuestra institución por fiebre de hasta 40 grados centígrados de 3 meses de evolución, negando la presencia de síntomas asociados, pirogenemia, sudoración nocturna o pérdida de peso. Al examen físico, el paciente estuvo lúcido, hemodinámicamente estable, TA 140/80 mmHg, FC 90 por minuto, afebril, con una saturación de oxígeno de 95% respirando aire ambiente. El abdomen se encontró blando, depresible e indoloro, sin visceromegalias. No se palparon adenopatías. Se auscultó una buena entrada de aire bilateral, sin ruidos agregados, con ruidos cardíacos conservados, sin soplos evidentes. No presentaba signos de embolias periféricas. La puñopercusión lumbar fue negativa.

En los exámenes de laboratorio se hallaron los siguientes resultados: hematocrito 36%; recuento leucocitario 6.500/mm³ (segmentados 72%, linfocitos 14%, monocitos 12%, eosinófilos 2%); eritrosedimentación >120/1^a hora; glucemia 109 mg/dl, uremia 27 mg/dl; creatininemia 0.8 mg/dl; ionograma 140/3.1 mEq/l; láctico deshidrogenasa 430 U/l; albúmina 2.8 g/dl; transaminasa glutámico pirúvica (TGP) 47 U/l; transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) 59 U/l; fosfatasa alcalina 260 U/l; gammaglutamil transpeptidasa 45 U/l; bilirrubina total 2.6 mg/dl; bilirrubina directa 0.2 mg/dl; colesterol total 146 mg/dl.

1. Según el cuadro clínico del paciente, ¿cuáles considera que son los estudios complementarios a realizarse de inicio?

- a) Radiografía de tórax, serologías virales, hemocultivos y urocultivo
- b) Ecografía abdominal, ecocardiograma transesofágico y hemocultivos
- c) Radiografía de tórax, ecografía abdominal, serologías virales y hemocultivos
- d) Tomografía de tórax, abdomen y pelvis y hemocultivos

Nuestro paciente presentaba un síndrome febril prolongado, por lo cual fue necesario realizar hemocultivos y estudios dirigidos a los probables focos infecciosos. En este caso el paciente debió de tener al menos dos hemocultivos. Debido a que concomitantemente presentaba alteración del hepatograma y tenía antecedentes de instrumentación de la vía biliar, requirió un estudio de diagnóstico por imágenes para evaluar la anatomía hepatobiliar. El estudio inicial de elección fue la ecografía abdominal¹. La tomografía de abdomen y pelvis se reserva para los casos en los que se requiera complementar los datos obtenidos a partir de

Figura 1. Tomografía de abdomen y pelvis con contraste endovenoso. Se evidencia hígado de estructura no homogénea, con un área hipodensa de límites mal definidos en segmento IV que se extiende a los segmentos II, V, VII y VIII (flechas). Esta imagen realza en forma periférica con el contraste, delimitándose múltiples imágenes nodulares confluentes entre sí. Se observa realce del parénquima hepático circundante atribuible a un origen inflamatorio y mínima dilatación de la vía biliar intrahepática.



la ecografía o ante la búsqueda de patologías subyacentes en los que la tomografía es superior (por ejemplo, adenomegalias retroperitoneales en el caso de enfermedades linfoproliferativas). Por otro lado, ante un paciente con síndrome febril prolongado y alteración del hepatograma es importante obtener dosajes de serologías virales. Si bien se debe tener en cuenta el diagnóstico de endocarditis infecciosa ante un paciente con síndrome febril prolongado, el ecocardiograma transesofágico no está indicado en esta instancia de la investigación.

Se tomaron muestras de hemocultivos con resultados negativos, al igual que las serologías virales para virus de hepatitis A, B y C. La radiografía de tórax fue normal. La ecografía de abdomen mostró una imagen heterogénea en segmentos IV y VI. Con estos resultados se decidió realizar una tomografía de abdomen y pelvis con contraste endovenoso, que evidenció: “hígado de estructura no homogénea, con un área hipodensa de límites mal definidos en segmento IV que se extiende a los segmentos II, V, VII y VIII. Dicha imagen realza en forma periférica con el contraste, delimitándose múltiples imágenes nodulares confluentes entre sí. Además se observa realce del parénquima hepático circundante atribuible a un origen inflamatorio y mínima dilatación de la vía biliar intrahepática” (ver figura 1).

2. En base al cuadro clínico del paciente y las imágenes realizadas, ¿cuál es su sospecha diagnóstica?

- Hepatocarcinoma
- Metástasis hepáticas
- Absceso amebiano
- Absceso piógeno

3. ¿Cuál de los siguientes procedimientos diag-

nósticos considera más apropiado?

- Biopsia hepática guiada por tomografía
- Dosaje de alfa fetoproteína
- Laparoscopia exploradora con biopsia hepática
- Videocolonoscopia

Dado que nuestro paciente presentaba un síndrome febril con antecedentes de instrumentación de la vía biliar y enfermedad diverticular, la principal sospecha diagnóstica fue el absceso hepático piógeno. El absceso hepático amebiano no es endémico en la Argentina, debiéndose interrogar acerca de viajes a zonas endémicas y la presencia de diarrea previa al inicio del cuadro^{1,2}. El diagnóstico de dicha entidad es serológico (IHA y ELISA). Por otra parte, el paciente no poseía antecedentes de alcoholismo o hepatopatía, por lo que no se sospechó un hepatocarcinoma. Si bien tampoco contaba con antecedentes o signos de enfermedad oncológica, no se podía descartar un tumor abscedado^{1,3-5}.

En este caso fue indispensable la obtención de material de la lesión para alcanzar un diagnóstico certero mediante estudios anatomopatológicos y microbiológicos.

La vía de abordaje debe seleccionarse de acuerdo con la situación clínica, la presencia de otras enfermedades concomitantes que requieran de un abordaje quirúrgico y características propias de la lesión⁶. Entre estas últimas se incluyen el tamaño, la accesibilidad, la presencia de tabiques en el interior y la cantidad de abscesos. En los casos en los que sea posible es recomendable la biopsia guiada por tomografía, que permite, a través de una técnica mínimamente invasiva realizar diagnóstico y drenaje de la lesión^{3,4,7,8}.

Se realizó una punción hepática guiada por tomografía, obteniéndose escasa cantidad de material hematopurulento que se envió a microbiología y anatomía patológica. El cultivo resultó negativo y la anatomía patológica no fue concluyente.

4. ¿Cual consideraría que es el origen más probable del absceso hepático en el paciente descrito?

- a) Biliar
- b) Intestinal
- c) Hematógeno
- d) Por contigüidad

Las distintas vías de diseminación de los abscesos hepáticos son, por orden de frecuencia, biliar, intestinal, hematógeno y por contigüidad^{1,4,6-9}. Aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad y/o manipulación de la vía biliar, como en el caso descrito, tienen riesgo de contaminación ascendente de la vía biliar y el parénquima hepático por gérmenes intestinales. Los abscesos de origen intestinal suelen acompañarse de un foco intraabdominal concomitante, con frecuencia apendicular o diverticular. Los abscesos de origen hematógeno suelen tener impactos múltiples en ambos lóbulos hepáticos, mientras que aquellos de origen abdominal suelen ser solitarios^{1,4,6}.

La mayor parte de los casos son polimicrobianos^{4,7,10}. En la tabla 1 se detallan los agentes etiológicos involucrados, más comunmente bacilos gram negativos y anaerobios^{6,9}. Dentro de los primeros prevalecen la *Escherichia coli* y la *Klebsiella pneumoniae*. En la actualidad existe un progresivo aumento de frecuencia de los abscesos por *Klebsiella pneumoniae* como germen único, siendo la diabetes mellitus un factor de riesgo importante para su desarrollo^{4,9,10}. El *Staphylococcus* y el *Streptococcus* son aislados habitualmente en jóvenes con abscesos hematógenos a partir de un extraabdominal, habitualmente cutáneo^{2,4,9}. Los anaerobios son aislados solamente en un 17% de los casos, ya que el desarrollo en los distintos métodos de cultivo es muy dificultoso, destacándose en este grupo el *Bacterioides fragilis*⁹.

Se inició tratamiento con ceftriaxona más metronidazol cubriendo síndrome febril secundario a absceso hepático piógeno. Ante la sospecha de origen biliar de absceso hepático se solicitó un colangiorresonancia que informó “imagen heterogénea de 30 x 65

Tabla 1. Agentes etiológicos aislados a partir de abscesos hepáticos.

Agentes etiológicos aislados de abscesos hepáticos
Bacterias piógenas
Salmonella
Stafilococcus
Streptococcus
Anaerobios
Enterobacterias
Bartonella henselae
Nocardia
Yersinia pseudotuberculosis o enterocolitica
Listeria monocytogenes
Campylobacter jejuni
Fusobacterium nucleatum
Legionella pneumophila
Entamoeba histolytica
Equinococcus
Micobacterium tuberculosis

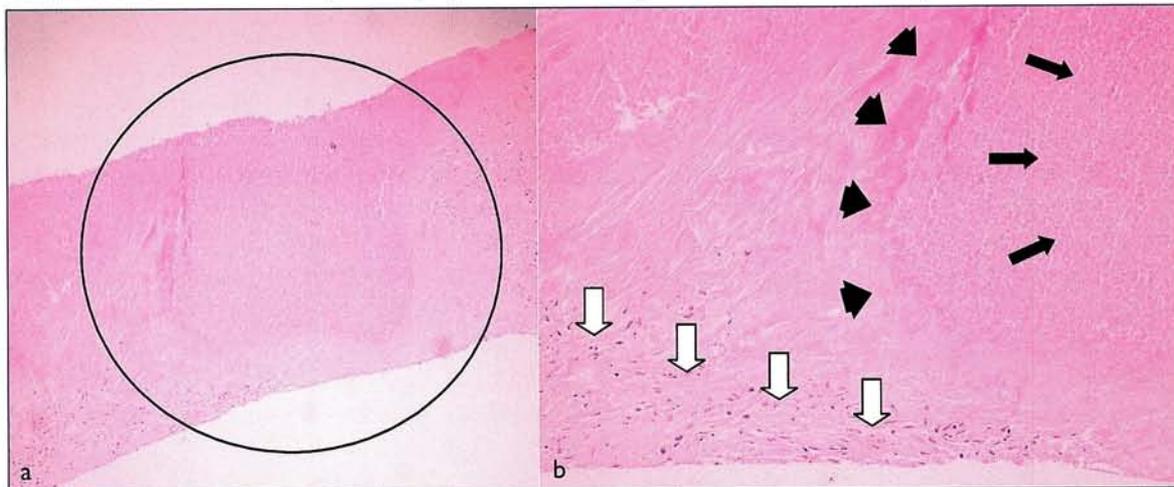
mm en carrefour hepático hipointensa en secuencia T1 e hiperintensa en secuencia T2 y vía biliar intra y extrahepática sin alteraciones significativas”.

El paciente evolucionó con fiebre persistente y sudoración nocturna, por lo que, cumplidos 10 días de tratamiento antibiótico, se decidió realizar una laparoscopia exploradora con biopsia hepática. Durante el acto quirúrgico se observó una tumoración hepática por debajo de la cápsula de Glisson a nivel del domo hepático y segmento IV, que se punzó. Se describió adicionalmente a nivel del colon sigmoide una estrechez de 3 cm de largo con dilatación proximal y distal del mismo que impresionó benigna. El material obtenido a partir de la biopsia hepática se envió a microbiología, con resultados negativos a nivel de tinciones y cultivos para gérmenes comunes, hongos y micobacterias. La anatomía patológica informó la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario con contenido caseoso (ver figura 2). Ante el diagnóstico de tuberculoma hepático se inició tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. El paciente evolucionó afebril a partir del quinto día de tratamiento tuberculostático, con franca mejoría sintomática.

5. ¿Cual es la forma más frecuente de afección hepática en la tuberculosis?

- a) Tuberculosis miliar

Figura 2. Estudio histológico de biopsia hepática A) A bajo aumento, se observa la presencia de granulomas. B) A mayor aumento, se evidencia necrosis con material caseoso (flechas negras), fibrosis circundante (puntas de flecha) e infiltrado linfoplasmocitario (flechas blancas).



- b) *Tuberculosis difusa hepática*
- c) *Tuberculoma hepático*
- d) *b y c son correctas*

Discusión

La afectación hepática es una forma inusual de presentación de tuberculosis extrapulmonar^{3,11-13}. La vía de diseminación es hematogena a partir de un foco pulmonar o gastrointestinal y suele asociarse a diseminación miliar en el 80% de los casos^{5,14}. La tuberculosis difusa hepática sin compromiso de otros órganos sigue en frecuencia a la tuberculosis miliar. Por último, el tuberculoma o absceso hepático es la forma más rara, de la cual solamente existen en la literatura reportes de casos^{5,13,15}. La presentación clínica es similar a la de un absceso hepático piógeno, con fiebre, sudoración profusa, pérdida de peso, dolor abdominal, hepatomegalia e ictericia^{2,5,9,11,15}.

En cuanto a los datos de laboratorio, suelen presentar una eritrosedimentación elevada, hipoalbuminemia y aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina^{3,15}. La radiografía de tórax es anormal en 10-80% de los pacientes. Con respecto a los estudios de imágenes para la evaluación de la anatomía hepatobiliar, se destacan la ecografía, la tomografía computada y la resonancia magnética, con hallazgos similares a los encontrados en pacientes con abscesos hepáticos piógenos. La ecografía es el estudio diagnóstico inicial revelando habitualmente imágenes hipocóicas sin pared, con o sin pequeños tubérculos coalescentes en su interior³. En otros ca-

sos se describen como lesiones hipocóicas con bordes hiperecogénicos^{11,12}. Asimismo a nivel de la tomografía computada las lesiones se muestran hipodensas con realce periférico^{3,5,11}.

Debido a que los hallazgos clínicos y de estudios complementarios no difieren en forma significativa de los propios de los abscesos hepáticos piógenos, es importante la sospecha clínica de tuberculosis hepática en pacientes con mala respuesta al tratamiento convencional^{3,5,13}.

El rescate microbiológico suele ser muy dificultoso, siendo mayor en las formas diseminadas de la enfermedad^{3,11}. La tinción de Ziehl Nielsen revela bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en un rango de 0 a 45% de los casos, en tanto que la reacción en cadena de polimerasa (PCR) es positiva en un 57% de los casos¹¹. Los cultivos son positivos únicamente en un 10% de los tuberculomas, ascendiendo a un 60% en la tuberculosis miliar. Con respecto a la histología, la misma muestra granulomas caseosos o no caseosos. En este último caso es necesario para confirmar el diagnóstico la presencia de BAAR en el tejido, cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* o respuesta favorable a los antituberculosos.

Por lo antedicho, la especificidad de los métodos por imágenes y la sensibilidad de los estudios microbiológicos son bajas por lo que se recomienda realizar estudios anatomopatológicos para alcanzar el diagnóstico^{5,12-14}.

El tratamiento médico con cuatro drogas tuberculostáticas debe mantenerse durante un año ³. Por otra parte, el abordaje quirúrgico es discutido. Es interesante el reporte de un caso al que se le realizó drenaje percutáneo con infusión de drogas anti-tuberculosas ^{3,5,15}. Debido a la baja incidencia de esta enfermedad, no se encuentra bien establecido el rol de la cirugía en el manejo de los tuberculomas, pudiendo reservarse para aquellos pacientes con lesiones múltiples y grandes o mala respuesta al tratamiento médico ³.

Como conclusiones finales, el diagnóstico del tuberculoma hepático es habitualmente tardío debido a la sintomatología inespecífica y baja prevalencia del cuadro. A pesar de su infrecuencia, es importante tenerlo en cuenta como diagnóstico diferencial ante un absceso piógeno, ya que el tratamiento temprano modifica el pronóstico del cuadro ⁵. Debido a la baja sensibilidad de los estudios microbiológicos, es fundamental el resultado anatomopatológico para evaluar el inicio empírico con cuatro drogas ante la sospecha de esta entidad.

Respuestas

1-c, 2-d, 3-a, 4-a, 5-a

Bibliografía

1. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Liver Abscesses. En: Lippincott Williams-Wilkins (eds) Schiff's Diseases of the liver 2007; 2 cap 48.
2. Pelton SI, Kin JY, Kradin RL. Case 27-2006: A 17 year old boy with fever and lesions in the liver and spleen. N Engl J Med. 2006; 355: 941-48.
3. Chen HC, Chao YC, Shyu RY, Hsieh TY. Isolated tuberculous liver abscess with multiple hyperechoic masses on ultrasound. Liver International; 2003; 23: 346-50.
4. Davis J, McDonald M. Pyogenic Liver Abscess. En: <http://www.uptodate.com/home/index.html> consultado en Octubre de 2008.
5. Köksal D, Köksal AS, Köklü S, Çiçek B, Altıparmak E, Sahin B. Primary tuberculous liver abscess: A case report and review of the literature. South Med J 2006; 99(4):393-95.
6. Branum GD, Tyson GS, Branum MA, Meyers WC. Hepatic abscess. Changes in etiology, diagnosis and management. Ann Surg. 1990; 212(6): 655- 62.
7. Hope WW, Vrochides DV, Newcomb WL, Mayo-Smith WW, Iannitti DA. Optimal treatment of hepatic abscess. Am Surg 2008; 74: 178-82.
8. Ng SS, Lee JF, Lai PB. Role and outcome of conventional surgery in the treatment of pyogenic liver abscess in the modern era of minimally invasive therapy. World J Gastroenterol 2008; 14(5): 747-51.
9. Lederman ER, Crum NF. Pyogenic liver abscess with a focus on klebsiella pneumoniae as a primary pathogen: An emerging disease with unique clinical characteristics. Am J Gastroenterol 2005; 100: 322-31.
10. Wang JH, Liu YC, Lee SS y col. Primary liver abscess due to Klebsiella pneumoniae in Taiwan. Clin Infect Dis 1998; 26: 1434-38.
11. Huang WT, Wang CC, Chen WJ, Cheng YF, Eng HL. The nodular form of hepatic tuberculosis: a review with five additional new cases. J Clin Pathol 2003; 56: 835-39.
12. Akçay MN, Polat KY, Oren D, Öztürk G. Primary tuberculous liver abscess. A case report and review of literature. Int J Clin Pract 2004; 58(6): 625-27.
13. Jain R, Sawhney S, Gupta RG, Acharya SK. Sonographic appearances and percutaneous management of primary tuberculous liver abscess. J Clin Ultrasound. 1998; 27 (3): 159-63.
14. Hayashi M, Yamawaki I, Okajima K, Tomimatsu M, Ohkawa S. Tuberculous liver abscess not associated with lung involvement. Intern Med 2004; 43 (6): 521-23.
15. Rahmatulla RH, al-Mofleh IA, al-Rashed RS, al-Hedaihy MA, Mayet IY. Tuberculous liver abscess: a case report and review of literature. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 437-40.



FRONTERAS EN MEDICINA es una publicación trimestral que acepta trabajos de Medicina clínica, quirúrgica o experimental originales e inéditos. Pueden aceptarse aquellos ya comunicados en sociedades científicas.

Para la preparación de manuscritos, la revista se ha adecuado a los requerimientos del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) en su más reciente versión disponible en <http://www.icmje.org>.

Presentación de manuscritos. Se enviarán dos copias impresas y un disquete debidamente protegido, o archivo adjunto al e-mail: fronterasmedicina@hbritanico.com.ar

- La primera página llevará: (a) el título informativo y conciso; (b) los nombres completos de los autores y de las instituciones en que se desempeñan; (c) un título abreviado para cabeza de página; (d) el número total de palabras del artículo, sin las referencias bibliográficas; (e) el nombre y dirección completa, fax y dirección electrónica, del autor con quien se deba mantener correspondencia.

- La nota que acompañe el envío de un trabajo **estará firmada por todos los autores**, con la indicación de la sección a que correspondería el manuscrito. Quienes figuren como autores deben haber participado en la investigación o en la elaboración del manuscrito y hacerse públicamente responsables de su contenido. Por esto para cada artículo se permite un **máximo de 6 autores**; si son más de 6, la carta de presentación deberá explicar la contribución de cada autor al trabajo. Las normas para la autoría se explican en extenso en www.icmje.org. Una vez aprobada la publicación del trabajo, **FRONTERAS EN MEDICINA** retiene los derechos de su reproducción total o parcial.

- Las secciones incluyen: **Artículos Originales** (Trabajos completos y Comunicaciones Breves), **Revisiones**, **Camino Crítico**, **Comunicación de casos**, **Reuniones Anatómicas**, **Imágenes en Medicina**, **Editoriales**, **Cartas al Comité de Redacción** y **Comentarios Bibliográficos**.

- Los **Artículos Originales** y **Comunicaciones Breves** deben publicarse en español y con un resumen en inglés.

- Los trabajos se prepararán en Microsoft Word, en papel tamaño A4, con márgenes de al menos 25 mm, escritos de un solo lado, a doble espacio, en letra de tipo Arial 12, u otra de tamaño similar. Las páginas se numerarán en forma consecutiva comenzando con la del título.

- **Unidades de medida**: se empleará el sistema métrico decimal, usando puntos para los decimales. Abreviaturas, siglas, acrónimos y símbolos: Se evitará utilizarla en el título y en el resumen. Sólo se emplearán abreviaturas estándar. La primera vez que se empleen irán precedidos por

el término completo, salvo que se trate de unidades de medida estándar.

- Los Trabajos Originales (hasta 3000 palabras) estarán divididos en:

- ♦ Introducción (que no debe llevar título),
- ♦ Materiales y métodos,
- ♦ Resultados,
- ♦ Discusión,
- ♦ Resumen en español y
- ♦ Resumen en inglés (Abstract), precedido por el correspondiente título.

- Los trabajos en inglés, llevarán el título en español, encabezando el Resumen, y los trabajos en español, el título en inglés encabezando el Abstract. Ambos Resúmenes se ubicarán a continuación de la primera página, y cada uno de ellos no excederá de las 200 palabras, evitando la mención de tablas y figuras. No más de cinco palabras claves, irán al final del Resumen, y las mismas, en inglés (key words) al final del Abstract. Para su elección se recurrirá a términos incluidos en la lista del Index Medicus (*Medical Subject Headings, MeSH*). Para cada sección se iniciará una nueva página.

- En la **Introducción** se presentan los objetivos del trabajo, y se resumen las bases para el estudio o la observación. No debe incluir resultados o conclusiones del trabajo.

- En el apartado **Materiales y métodos**: se incluye una descripción de (a) la selección de los sujetos estudiados y sus características; (b) los métodos, aparatos y procedimientos. En estudios clínicos se informarán detalles del protocolo (población estudiada, intervenciones efectuadas, bases estadísticas); (c) guías o normas éticas seguidas; (d) descripción de métodos estadísticos.

- Los **Resultados** se presentarán en una secuencia lógica. No repetir en el texto las informaciones presentadas en Tablas o Figuras.

- En la **Discusión** se resaltan los aspectos nuevos e importantes del estudio, las conclusiones de ellos derivadas, y su relación con los objetivos que figuran en la Introducción. No repetir informaciones que ya figuren en otras secciones del trabajo.

- **Agradecimientos**: si corresponde deben preceder a la bibliografía; si cabe se citarán: reconocimiento por apoyo técnico, aportes financieros, contribuciones que no lleguen a justificar autoría. Deben declararse los Conflictos de Intereses.

■ La Bibliografía se limitará a aquellos artículos directamente relacionados con el trabajo mismo, evitándose las revisiones bibliográficas extensas. Se numerarán las referencias consecutivamente, en el orden en que se las mencionen en el trabajo. Se incluirán todos los autores cuando sean seis o menos; si fueran más, el tercero será seguido de la expresión “, et al”. Los títulos de las revistas serán abreviados según el estilo empleado en el Index Medicus. La lista puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>.

En el texto las citas serán mencionadas por sus números en superíndices. En la lista de referencias, las revistas, los libros, los capítulos de libros, y los sitios de Internet se presentarán de acuerdo a los siguientes ejemplos:

1. Greenwood DC, Cade JE, Moreton JA, *et al*. HFE genotype modifies the influence of heme iron intake on iron status. *Epidemiology*. 2005;16(6):802-805.
2. Iwasaki T, Nakajima A, Yoneda M, *et al*. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2486-2491.
3. Humason GL 1997 *Humason's Animal Tissue Techniques*, 5th ed. Johns Hopkins University Press, San Francisco, CA, USA.
4. Laird DW, Castillo M, Kasprzak L 1995 Gap junction turnover, intracellular trafficking, and phosphorylation of connexin 43 in brefeldin A-treated rat mammary tumor cells. *J Cell Biol* 131:1193-1203.

■ Las comunicaciones personales se citan en el texto.

■ Las Tablas, presentadas en hojas individuales, y numeradas con números arábigos, deben ser indispensables y comprensibles por sí mismas, y poseer un título explicativo. Las notas aclaratorias irán al pie, y no en el título. No emplear líneas verticales de separación entre columnas ni líneas horizontales, salvo tres: las que separan el título de la Tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla.

■ Las Figuras han de permitir una reproducción adecuada y serán numeradas correlativamente con una inscripción al dorso que permita identificarlas, y una leyenda explicativa en hoja aparte. Las flechas, símbolos o letras incluidas deben presentar buen contraste con el fondo. En el desarrollo del texto, las figuras se citarán de la siguiente manera (Fig 1.) y en el epígrafe de las mismas se explicitará Figura 1.

■ Los Casos Clínicos, siguiendo igual estructura que los Trabajos Originales, pero con una extensión de no más de 1100 palabras, con hasta 3 figuras o tablas y 15 referencias.

■ Los Artículos Especiales, Adelantos en medicina (actualizaciones, reviews, historia de la medicina), tendrán una extensión máxima de 7000 palabras y no más de 70 referencias.

■ Caminos Críticos, hasta 2000 palabras, se pueden incluir además gráficos, tablas y no más de 10 referencias.

■ Las Imágenes en Medicina pueden corresponder a radiografías, electrocardiogramas, ecografías, angiografías, tomografías computadas, resonancia nuclear magnética, microscopía óptica o electrónica, etc. Dichas imágenes, no necesariamente excepcionales pero sí ilustrativas, irán acompañadas de una leyenda explicativa que no excederá de las 200 palabras, deben permitir una reproducción adecuada e incluir flechas indicadoras en caso necesario.

■ Las Cartas al Comité de Redacción estarán referidas preferentemente a artículos publicados en la revista. No excederán las 700 palabras, pueden incluir hasta seis referencias y una Tabla o Figura. La oportunidad y las eventuales características de los Editoriales quedan exclusivamente a criterio del Comité de Redacción.

■ Cada manuscrito recibido es examinado por el Comité de Redacción, y además por uno o dos revisores externos. Después de esa revisión se notifica al autor responsable sobre la aceptación (con o sin correcciones y cambios) o sobre el rechazo del manuscrito.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir, con conocimiento de los autores, todos los cambios editoriales exigidos por las normas gramaticales y las necesidades de compaginación.

■ Envío de la versión final: además de dos copias impresas de la versión final del trabajo, ya aceptado para publicación, el mismo se enviará en un disquete o CD, con etiqueta en la que figure el título del artículo, el procesador de textos empleado, y los programas usados para figuras y fotografías.

