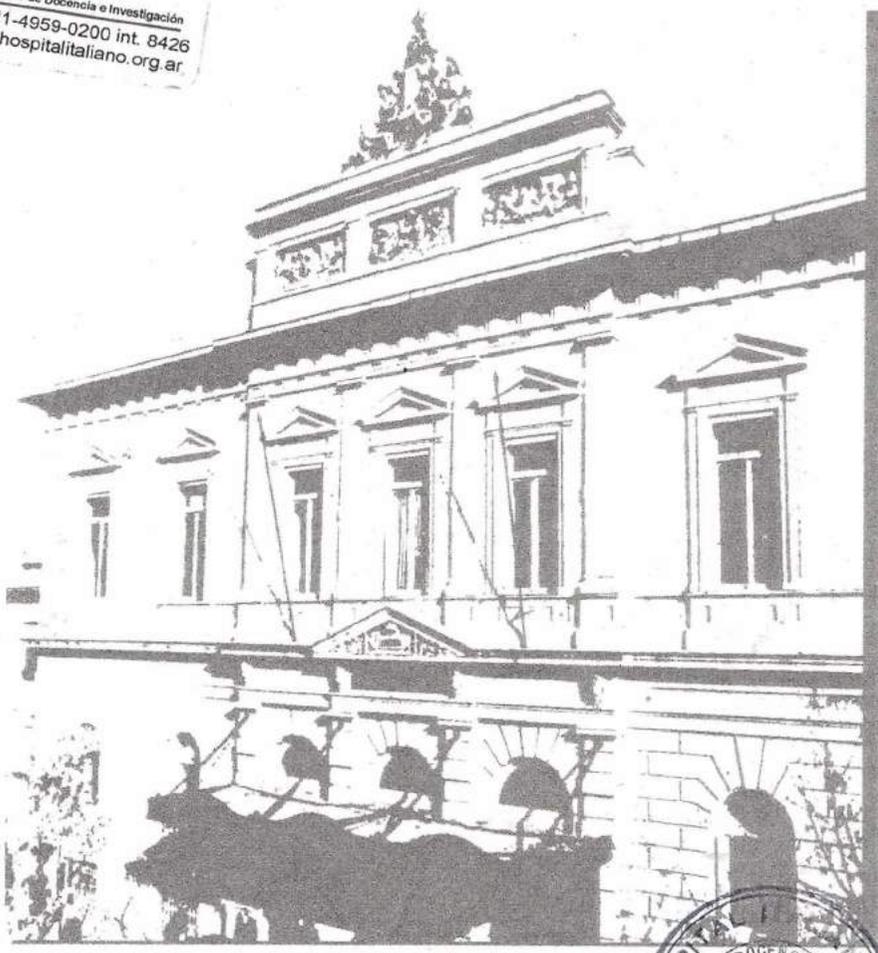
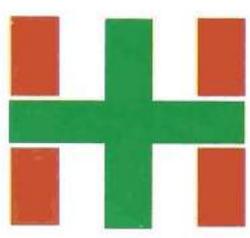


PARA USO DE LA BIBLIOTECA

Biblioteca Central
Departamento de Docencia e Investigación
tel. 54-11-4959-0200 int. 8426
biblio@hospitalitaliano.org.ar



NEXO

Revista del
HOSPITAL ITALIANO
de
Buenos Aires.

Volúmen XV

Número 2

Septiembre 1995

INDICE

Editorial	4
Argibay P.	
Apoptosis	5
Soliño M.	
Evaluación Hemodinámica de la Hipertensión Portal	10
Galdame O, Mastai R.	
Inducción Farmacológica de la Madurez Pulmonar Fetal	15
Althabe F.	
Ateneo Anatomoclínico	25
Impacto de los Programas de Transplante en la Actividad Transfusional del Hospital Italiano de Buenos Aires (1948 - 1995)	30
Núñez F A, Bujas M A, Slepoy A S.	
Las Células NK y su Rol en Transplantes	35
Vergé D.	
Instrucciones para autores	37
DDI Informa	38

FARMACIA Brocca



Etica y Eficiencia
al Servicio de la Salud

Pte Perón 4101 Cap. Fed. Tel:861-3580 /864-5712



NEXO
Revista del HOSPITAL ITALIANO
de Buenos Aires

Director:

Dr. Carlos Fustiñana

Comité Editorial:

Dr. Fernando Althabe; Dr. Pablo Argibay; Lic. Norma Caffaro de Hernández; Bibliotecaria María del Rosario Revello, Dr. Adolfo Rubinstein, Dr. Enrique R. Soriano.

Consejo Editorial:

Dres.: Enrique M. Beveraggi, Arturo Cagide, Mario Cámara, Luis J. Catoggio, José M. Ceriani Cernadas, Juan A. De Paula, Francisco Eleta, Gunther Fromm, Carlos Giannantonio, Raúl Gutman, Roberto Kaplan, Ricardo Mastai, Marcelo Mayorga, Domingo Múscolo, Titania Pasqualini, Mario Perman, Juan C. Puigdevall, José Ramirez, Jorge Sívori, José Tessler.

**DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E
INVESTIGACION**

Jefe:

Dr. Enrique S. Caruso.

Sub - Jefe:

Lic. Norma Caffaro de Hernández.

Editor responsable:

Publicación del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450 (1181) Capital Federal.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

Diagramación: Claudia I. Fattor.

Producción y realización gráfica:

Hospital Italiano de Buenos Aires

HOSPITAL ITALIANO
DE
BUENOS AIRES

Director:

Dr. Jorge Sívori

Vicedirector:

Dr. Héctor Marchitelli

Vicedirector Administrativo:

Dr. Pablo Pedro Zavaglia

Directores Honorarios:

Dr. Francisco Loyúdice, Dr. Enrique M. Beveraggi

CONSEJO DIRECTIVO
EJERCICIO 1994/1995

Presidente:

Ing. Juan Mosca

Vicepresidente Primero:

Sr. Antonio Macri

Vicepresidente Segundo:

Ing. Franco A. Livini

Consejeros:

Sr. Roberto Bacanelli, Dr. Enrique M. Beveraggi, Sr. Alfredo Biasutto, Sr. Domingo Cutuli, Ing. Roberto Chioccarelli, Ing. Bartolo Denaro, Dr. Raúl Droznes, Dr. Arturo Lisdero, Dr. Eduardo A. Lioi, Sra. Beatriz B. de Rocca y Sr. Eduardo D. Tarditi.

Revisores de Cuentas:

Titulares: Dr. Eduardo Cariglino, Dr. Alberto R. Levy, Sr. Santos O. Sarnari.

Suplentes: Sr. Franco E. Caffarone, Dr. Ricardo J. Demattei.

EDITORIAL

El segundo número de Nexo está en la "calle" y esto genera en todos aquellos ligados a la revista una cuota de orgullo. Y es que a partir de este año nuestra revista, la de todos los que integramos el Hospital Italiano, se genera en cada una de sus partes, desde la diagramación hasta la corrección, en este Departamento de Docencia e Investigación. Digo que estamos orgullosos, porque difíciles son los tiempos que corren, difíciles para crear, producir desinteresadamente y más aún para encontrar un foro de unión de ideas y de opiniones, diferentes sí, pero con la emergencia de una idea común: "El desarrollo de un Hospital que no sólo lleve a cabo a pleno su misión sino que trascienda a ella", en fin, sentimos que esta es nuestra casa, y que esta Revista quiere ser una sala de estar intelectual, para la libre divulgación escrita de aquello que cada uno sienta necesario. Acérquense quienes quieran y compartan este orgullo.

Nexo, como un niño recientemente nacido, crece rápidamente en estos sus primeros meses. Prueba de ello es la incorporación de dos columnas, particularmente nuestras: la de medicina experimental y la del Ateneo Anatomoclínico.

La primera nos deja un par de actualizaciones en temas que sus autores están desarrollando, tarea doblemente importante, ya que ellos son jóvenes estudiantes y más aún crean y producen algo de valor científico en un momento donde el oscurantismo en todas sus variantes (intuicionismo, fenomenologismo, constructivismo, irracionalismo, etc.) crecen y acechan el ejercicio de una medicina ni holista ni atomista, sino sistémica y racional.

La segunda, legado de nuestros mayores, es la difusión del Ateneo Anatomoclínico del Hospital. Y...bien, si los médicos no vamos al ateneo, éste, desde ahora, vendrá a nosotros.

Pablo F. Argibay

APOPTOSIS

Mariel Soliño

El proceso de apoptosis comprende una serie de cambios genéticamente controlados por los cuales la célula muere.

Este está asociado al equilibrio entre la muerte tisular normal y la proliferación celular y debe funcionar normalmente desde la embriogénesis y durante toda la vida.

El énfasis siempre se puso en la proliferación celular hasta que, en 1972, Kerr, Willie y Currie acuñaron el término apoptosis (del griego: caída de las hojas).

El mecanismo de apoptosis interviene en:

- Selección del repertorio de linfocitos en el timo (eliminación de células T autorreactivas; fallas en el rearreglo genético de células B)

- Involución de las células privadas de factores de crecimiento.

- Muerte celular durante la embriogénesis.

- Recambio de tejidos normales como: renovación de epitelios del tracto gastrointestinal, atrofia de la próstata luego de la castración, regresión de la glándula mamaria luego de la lactancia y destrucción no inflamatoria de neutrófilos maduros.

Las alteraciones en los procesos apoptóticos pueden conducir a:

- Neoplasias
- Depleción linfocitaria
- Enfermedades autoinmunes
- Enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. (S.N.C.)

Características biológicas y bioquímicas de la apoptosis.

Según J. Cohen la razón por la cual una célula entra en un proceso de muerte es distinta de un tipo celular a otro y el mecanismo disparador también lo es. A menudo la señal de muerte proviene del exterior (exposición o no a una hormona o a un factor de crecimiento), en otros casos es como un reloj interno autónomo que controla la muerte (ej. el recambio de neutrófilos). Diferenciar apoptosis de muerte celular programada (PCD) es un punto complejo, pero en el párrafo anterior el primer ejemplo correspondería a un proceso apoptótico y el segundo a una PCD. Las formas de activación de la apoptosis son distintas en las distintas células, pero el mecanismo en sí puede ser el mismo.

Disparadores:

- **Fisiológicos:** glucocorticoides, reacciones de Antígeno (Ag)-receptor (por ejemplo por estímulo de superAg)

- **No fisiológicos:** venenos, radiación ionizante, temperatura (si a una célula se la expone a una temperatura de 43° C sin que se produzca necrosis y se la regresa a los 37° C se produce un "suicidio altruista", es decir, esta célula descompensadora del equilibrio homeostático entra en muerte programada.).

En la revisión de D. Carson y Col. se diagraman los cambios metabólicos durante la apoptosis, los cuales no son invariables: 1) se activa un mecanismo de transducción de señales Ca^{++} dependientes, 2) el cual activa a enzimas Ca^{++} dependientes como: endonucleasas (que intervienen en la degradación de la cromatina), calpaina (proteasa que disrumpe el citoesqueleto) y transglutaminasas (que se unen a proteínas plasmáticas). Beatriz Ruibal-Ares y Colaboradores (Academia Nacional de Medicina) describen los sucesos biológicos y bioquímicos de disminución del contenido de agua y, por lo tanto, del volumen celular y ausencia de inflamación. Las células apoptóticas y sus productos deben ser removidos

Diferencias entre apoptosis y necrosis

- La apoptosis es un proceso activo bajo control genético; mientras que el proceso necrótico es un suceso pasivo o accidental dado por injuria tisular.
- La apoptosis ocurre sin inflamación para no dañar células vecinas, la situación opuesta se presenta en la necrosis donde se produce inflamación.
- La apoptosis se produce sin pérdida del control osmótico mientras que en la necrosis se produce ruptura de membranas con la consiguiente pérdida del control osmótico y del contenido celular.
- En la necrosis se producen cambios en la conformación y funciones mitocondriales, la apoptosis es un proceso más sutil.

por el sistema fagocítico sin que se produzca liberación de enzimas proteolíticas y derivados tóxicos del oxígeno, y se logra por conservación de la membrana. Por ello el papel de los macrófagos es clave, claro que la fagocitosis por parte de los polimorfonucleares PMN y la consecuente liberación de sus gránulos tendría un desenlace opuesto. En la fagocitosis de "zeiosis" (ver luego) no hay liberación de citoquinas ni eicosanoides por parte del macrófago.

Los mecanismos que operan en el reconocimiento de los cuerpos apoptóticos comprenden cambios en la superficie de la célula que la señalan como tal (exposición de hidratos de carbono no accesibles en la célula sana por remoción del ácido siálico terminal, permitiendo la unión a lectinas de la superficie de los macrófagos, señales relacionadas con moléculas de adhesión y/o con el aumento de la expresión de ciertos fosfolípidos)

Morfología y función celular correlacionada a la apoptosis

Cambios a nivel del ADN

Los cambios celulares son numerosos pero aún no está claramente definido cuál de ellos lleva a la muerte.

Un linfocito posee su material genético en forma laxa y, al comenzar el proceso apoptótico muestra los siguientes cambios morfológicos que

se suceden:

- Disminución del volumen celular y agrumación de los elementos celulares
- Plegamiento de la membrana plasmática, volviéndose globosa, este fenómeno se llama "zeiosis"
- Colapso de la cromatina del núcleo en forma de media luna plegada a la membrana nuclear.
- Colapso del núcleo a esfera densa (picnosis)
- Fragmentación en cuerpos apoptóticos sellados, que mantienen el gradiente osmótico y no vierten el contenido celular, sin provocar por lo tanto inflamación.

La transición de célula normal al encogido apoptótico es tan rápida que no son vistas formas intermedias, permitiendo entonces su caracterización por técnicas de citometría de flujo. (J.Cohen)

El núcleo es el punto principal de la apoptosis.

Se ha comprobado la ruptura de las cadenas de ADN en las regiones linker internucleosomas, llevada a cabo por una endonucleasa Ca^{++} dependiente, aunque es posible que intervengan otras enzimas. Estos fragmentos de 180 a 200 pares de bases o múltiplos de hasta 5 ó 6 veces ese número, producen una detención de la transcripción imposible de ser reparado. Se esta

Cualquier cosa que produzca necrosis, puede, si la célula inicialmente sobrevive, inducir a apoptosis.

probando un inhibidor de la enzima con el fin de comprobar si es este el paso crítico de la apoptosis. Los fragmentos se visualizan en electroforesis de ADN en gel de agarosa, donde aparece el modelo escalonado típico; en cambio en la necrosis, la ruptura es al azar y se observa una mancha amorfa sin bandas de movilidad discreta.

Es importante destacar que la apoptosis es un proceso que requiere ATP y, a veces, la síntesis de novo de ARN y proteínas.

Regulación genética de la apoptosis

La célula por sí misma consigna los cambios génicos para su "suicidio".

Han habido recientes progresos para identificar los cambios pautativos que regulan la apoptosis, en algunos casos el fenómeno depende de la expresión de un nuevo gen por mecanismo apoptótico (mecanismo de inducción) y, en otros casos, el proceso se produce por inhibición de transcripción y traducción.

Genes individuales asociados al proceso apoptótico.

- **c-myc proto oncogen:** tiene un papel decisivo entre proliferar o conducir a la apoptosis, programando a la célula a crecer, pero frente a la falta de factores de crecimiento necesarios, aumenta el ARNm y proteínas del c-myc precipitando la apoptosis temprana.
- **anti oncogen p53:** el producto de este gen frena la proliferación, deteniendo el ciclo celular hasta que se repare el daño celular y conduce a la diferenciación. En muchas líneas celulares la diferenciación conduce a la muerte. El P53 causa una apoptosis solo prevenida si se añaden factores de crecimiento.
- **Gen Fas:** se trata de un gen cuyo producto es un trozo de proteína de membrana homóloga al receptor de factor de necrosis tumoral (TNF) y factor de crecimiento neuronal (NGF), identificada como APO-1. Se ha observado que los linfocitos

deficientes de Fas/APO-1 mueren más lentamente.

- **Oncogen bcl-2:** se le atribuyen propiedades anti apoptóticas; el aumento de su expresión en linfomas (linfoma de Burkitt), el virus de Epstein y Barr (EBV) sería el responsable del aumento de expresión de este gen. Se cree que también tiene propiedades antinecróticas.

Apoptosis tímica, mecanismo de selección linfocitaria

Durante el proceso de selección de los linfocitos T en el timo, las células que reconocen antígenos propios son eliminadas por apoptosis (teoría de la selección clonal). Defectos en la selección de esos linfocitos predisponen para la autoinmunidad.

Se ha observado que los pacientes con Lupus eritematoso sistémico tienen más altas concentraciones de bcl-2 en sus linfocitos.

Apoptosis observada en cáncer

El cáncer surge tras una secuencia de alteraciones en el ADN genómico que, al no poderse reparar, lleva eventualmente a la proliferación celular anormal.

El equilibrio proliferación-muerte se modifica. La aparición neoplásica no implica necesariamente un aumento en la velocidad de división celular; existen células tumorales que se reproducen a velocidad igual y aun menor que la esperada para esa clase celular. La anormalidad se encuentra en los mecanismos regulatorios de la muerte celular.

La mayoría de los agentes cancerígenos como inhibidores de la topoisomerasa, agentes alquilantes, antagonistas hormonales y antimetabolitos inducen apoptosis.

En el linfoma 2 de células B el oncogen bcl-2 ("gen supresor de la muerte") tiene aumentada su expresión, esto sería debido a la translocación t(14:18) que pone a este gen bajo el control del gen promotor de la cadena pesado (H-heavy) de

la inmunoglobulina.

En la leucemia mieloide crónica se origina el cromosoma Philadelphia por translocación t(9:22), activando al gen bcl-2 supresor de la apoptosis.

En ambos casos hay una acumulación progresiva de células.

El linfoma es sensible a cladribine, droga inductora de apoptosis.

Se ha encontrado p53 mutada o ausente en la mayoría de las células tumorales.

Apoptosis en pacientes con SIDA

La inmuno deficiencia profunda que conduce a la muerte de los pacientes con SIDA se debe a la desaparición y disminución de la capacidad funcional de los linfocitos CD4. Ameisen y Capron han propuesto que la apoptosis generalizada de estas células sería uno de los mecanismos fundamentales involucrados en la patogenia. Esta propuesta integra el papel que podrían tener los posibles super antígenos derivados del virus y defectos de regulación en el balance de la expresión de genes pro o anti apoptosis como intervinientes en el desencadenamiento de dicho proceso.

En las infecciones virales agudas, los clones expandidos por el contacto antigénico sufren regulación negativa disminuyendo la expresión de bcl-2 y por lo tanto se autolimita su representación dentro del conjunto de linfocitos, pues desaparece el exceso de células luego de la muerte por apoptosis.

La apoptosis adquiere gran importancia como fenómeno de regulación, sujeta a impactos de estimulación e inhibición. La quimioterapia induce muerte celular en gran parte por apoptosis y es probable que la resistencia a las drogas sea también mediada por mecanismos de inhibición de la apoptosis, similar a la expresión de bcl-2.

En los pacientes infectados con HIV, en especial en aquéllos que tienen SIDA y valores de CD4 inferiores a 50 linfocitos/mm³, la expresión del antígeno Fas linfocitario está aumentada con respecto a los controles no infectados.

En los pocos pacientes que fueron estudiados durante el período agudo de la infección, las células CD8 eran las más comprometidas en el proceso de apoptosis. Quizá esto podría relacionarse con el aumento de citoquinas (TNF alfa) que potencian o inducen la apoptosis de estos mismos linfocitos.

Aunque no se ha asegurado que la apoptosis sea la causa real de depleción de los linfocitos CD4 positivos, se reconoce que el nivel total de apoptosis de linfocitos periféricos de pacientes infectados con HIV guarda estrecha relación con la progresión de la enfermedad y puede resultar de valor pronóstico.

Apoptosis en el rechazo en transplantes

Recientes estudios en el Transplantation Immunobiology Laboratory de San Francisco, California, indican que los hepatocitos mueren como consecuencia de la reacción al alotransplante hepático. La detección de los cuerpos apoptóticos fue realizada con un nuevo método en el cual los fragmentos de ADN son marcados "in situ" y se realiza un posterior inmuno ensayo evidenciándose una incidencia de los mismos en modelos de alotransplante en contraste con transplantes singénicos. Además se correlacionó el incremento de expresión de TGF-beta1 (citoquina) con el proceso apoptótico.

Metodologías empleadas para la evaluación de la apoptosis

En los estadios tempranos de la apoptosis, las células conservan la membrana plasmática y varias de sus funciones, por lo tanto, los criterios de exclusión de colorantes vitales, liberación de marcadores o enzimas intracelulares no son suficientes para discriminar entre células vivas y funcionalmente intactas y aquellas programadas para morir, en etapas tempranas de la apoptosis.

Duke y Cohen describieron las técnicas morfológicas para evidenciar apoptosis basadas en el empleo de colorante vital naranja de acridina (se intercala en el ADN y lo colorea de verde y en el ARN haciendo lo respectivo de naranja) y bromuro de etidio (sólo penetra en las células no viables y tiñe intensamente los ácidos nucleicos).

Skalka y Colaboradores aislaron el ADN de células apoptóticas y lo analizaron por electroforesis en geles de agarosa, encontrando un bandeo característico formado por mono u oligonucleosomas (esto constituye un estudio cualitativo).

El ADN intacto y fragmentado puede ser cuantificado mediante un ensayo colorimétrico utilizando difenilamina (DPA) para valorar la presencia de deoxirribosa, pero este método es relativo y poco específico.

Los análisis por citometría de flujo constituyen técnicas sensibles y algunas de ellas cuantificables. Los linfocitos apoptóticos pueden identificarse por los cambios en la dispersión particular de la luz, reflejando su tamaño menor, su relación núcleo/citoplasma modificada y la expresión disminuída de CD45, entre otras características diferenciales.

En el estudio y valoración de la apoptosis se recomienda llevar a cabo por lo menos tres protocolos básicos: morfológico, cualitativo y cuantitativo.

Perspectivas terapéuticas

El descubrimiento y entendimiento del mecanismo de apoptosis promete la posibilidad de manipulación terapéutica del proceso en distintas patologías donde se encuentra alterada la muerte celular. Drogas que promuevan la apoptosis podrían potenciar la actividad de agentes quimioterapéuticos en células resistentes, los blancos podrían ser la inhibición de la expresión de bcl-2, la activación de endonucleasas calcio-dependientes, entre otros. Los agentes inhibidores de apoptosis podrían ayudar en la terapia para pacientes con SIDA.

Bibliografía

1. Carbonari M, Cibati M, Cherchi M, et al. Detection and characterization of apoptotic peripheral blood lymphocytes in human immunodeficiency virus infection and cancer chemotherapy by a novel flow immunocytometric method. *Blood* 1994; 83: 1268-1277.
2. Ruibal-Ares B, Riera N E, Elizalde de Bracco M M. Su papel en la ontogenia del sistema inmune y en la infección por HIV. *Medicina* 1994; 54:661-670.
3. Krams S M, Egawa H, Quinn M B, et al. Apoptosis as a mechanism of cell death in liver allograft rejection. *Transplantation* 1995; 59: 621-625.
4. Carson J A, Ribeiro J M. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993; 341: 1251-1254.
5. Schwartz LM, Osborne BA. Programmed cell death, apoptosis and killer genes. *Immunol Today* 1993; 14: 582-590.
6. Cohen JJ. Apoptosis. *Immunol Today* 1993; 14: 126-130.
7. Pascualini ChA. Apoptosis y cáncer. *Medicina* 1994; 54: 697-699.
8. Cohen JJ. Exponential growth in apoptosis. *Immunol Today* 1995; 16: 346-348.

EVALUACION HEMODINAMICA DE LA HIPERTENSION PORTAL

Omar Galdame y Ricardo Mastai

Introducción

La hipertensión portal es un síndrome muy frecuente, que se caracteriza por un aumento de la presión portal, que da lugar a la formación de circulación colateral portosistémica a través de la cual parte de la sangre portal es derivada a la circulación sistémica sin pasar por el hígado⁽¹⁻³⁾.

La trascendencia clínica de la hipertensión portal se debe a que este síndrome es el responsable directo de la aparición de graves complicaciones, tales como: hemorragia digestiva por rotura de várices esofágicas, ascitis, encefalopatía hepática, trastornos en el metabolismo de fármacos y sustancias endógenas, hiperesplenismo y bacteriemias⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, la hemorragia por várices esofagogástricas es la complicación más importante de la hipertensión portal, por lo que el tratamiento de ésta va dirigido fundamentalmente a prevenir esta grave complicación.

Hasta hace pocos años la evaluación de la hipertensión portal se basaba en el empleo de técnicas angiográficas con el objetivo de visualizar el sistema venoso portal y en la medición de la presión portal⁽³⁻⁵⁾. En la actualidad se han producido importantes avances en esta área, en parte debido al progreso tecnológico, lo que ha permitido la evaluación de cambios hemodinámicos a nivel de las várices esofágicas^(2,5,7).

Determinación de la Presión Portal

Es la exploración más importante en la evaluación hemodinámica de la hipertensión portal. Es de destacar, que la información que aportan las otras técnicas es complementaria, pero no nos permite sustituir la medición de la presión portal.

Se define como hipertensión portal al aumento de la presión hidrostática en el sistema venoso portal. Ello hace que aumente el gradiente de presión entre la vena porta y las venas suprahepáticas, o cava inferior, por encima de los valores normales (hasta 6 mmHg)⁽²⁾. Hoy se sabe, que la hipertensión portal es clínicamente significativa, es decir que puede dar lugar a la presencia de várices esofágicas, hemorragia digestiva y ascitis, cuando el gradiente de presión es superior a 12 mmHg.^(2,6,8) El aumento de la presión intrabdominal por la presencia de ascitis o la realización de ejercicio, etc.; ocasiona un aumento tanto de la presión portal como de la presión de la vena cava inferior sin que se produzcan cambios en el gradiente de presión. Por lo tanto, cuando se evalúa la presión portal es necesario medir la presión en la vena cava inferior, para poder expresar los resultados en forma de gradiente de presión (gradiente portohepático)^(2,9).

En la actualidad, la presión portal se puede determinar mediante diferentes técnicas directas e indirectas^(2,9). La medición directa de la presión portal es una técnica invasiva basada en la cateterización de la vena porta⁽²⁾. Ello puede realizarse mediante la cateterización de una vena mesentérica en el transcurso de una laparotomía o por la repermeabilización del remanente de una vena umbilical o paraumbilical⁽¹⁰⁾. Recientemente se ha introducido una nueva técnica menos invasiva, que consiste en la punción percutánea transhepática de la vena porta mediante una aguja fina (tipo Chiba) o el abordaje transvenoso usando una aguja de biopsia hepática transyugular^(11,12). Es de recordar que en todas estas técnicas con las cuales se mide directamente la presión de la vena porta, es necesario la cateterización simultánea de la vena cava inferior para medir el gradiente

portohepático.

Con respecto a los métodos indirectos el más antiguo es la punción esplénica, con medición de la presión en los sinusoides esplénicos. Esta técnica se asocia a complicaciones importantes por lo que ha sido abandonada. Todo ello, ha llevado a que el cateterismo de venas suprahepáticas con medición de las presiones suprahepáticas enclavadas (PSHE) y libre (PSHL) sea el método más utilizado en la evaluación de la hipertensión portal. En la actualidad, este síndrome se clasifica de acuerdo con los hallazgos obtenidos en esta exploración ^(1,2,9). De esta forma, el hallazgo de una PSHE elevada- la cual refleja la presión existente en los sinusoides hepáticos-sugiere la presencia de una hipertensión portal sinusoidal. Por el contrario, una PSHE normal nos muestra la presencia de una hipertensión portal presinusoidal que puede ser de origen prehepático o intrahepático, dependiendo en qué lugar se produzca el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal. Cuando la hipertensión portal es exclusivamente sinusoidal (cirrosis alcohólica) la PSHE es idéntica a la presión portal ^(2,9). Sin embargo, cuando existe un componente presinusoidal, la PSHE infravalora la presión portal. Las mayores ventajas que posee esta técnica es que prácticamente carece de complicaciones, es bien tolerada por el paciente y permite expresar los resultados obtenidos como gradiente de presión entre la PSHE y PSHL sin requerir exploraciones adicionales ^(1,2,9). Asimismo, el uso de cateter balón permite la determinación seriada de la presión portal, de gran utilidad para la evaluación de nuevas posibilidades terapéuticas en la hipertensión portal ^(2,9). Por último, durante el transcurso de esta técnica es posible determinar el flujo sanguíneo hepático.

Flujo sanguíneo de la vena ácidos

Recientemente Bosch y Groszmann han demostrado que la medición del flujo sanguíneo de la vena ácidos permite valorar el flujo sanguíneo que circula por las colaterales gastroesofágicas en pacientes con hipertensión

portal ⁽⁵⁾. Este método se basa en el hecho bien conocido de que la mayor parte de las colaterales gastroesofágicas, incluidas las várices esofágicas, drenan en la vena ácidos ⁽⁵⁾.

En estudios más recientes, realizados en una amplia serie de pacientes, se ha confirmado que el flujo sanguíneo de la vena ácidos se haya muy elevado en la hipertensión portal ^(5,6), alcanzando valores 3-4 veces superiores a los observados en individuos sin enfermedad hepática. Este aumento de flujo sanguíneo de la vena ácidos no es debido al estado circulatorio hiperdinámico que generalmente presentan estos pacientes, ya que es igualmente evidente cuando los resultados se expresan como porcentaje del gasto cardíaco ⁽⁶⁾. Por otra parte, se ha demostrado que existe una relación significativa entre el flujo sanguíneo de la vena ácidos y la presión portal ^(5,6), y que tras la corrección de la hipertensión portal mediante la práctica de una anastomosis portocava o esplenorenal, el flujo sanguíneo de la vena ácidos retorna a valores cercanos a la normalidad ^(5,6) hasta el punto que el hallazgo tras la cirugía de un aumento del flujo sanguíneo de la vena ácidos ha permitido sospechar correctamente la trombosis o el mal funcionamiento de la anastomosis.

En la actualidad, una de las mayores utilidades de la determinación del flujo sanguíneo de la vena ácidos es en la evaluación del tratamiento de la hipertensión portal, en especial en la caracterización hemodinámica de nuevos fármacos ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. En este sentido, la introducción de esta técnica, sencilla y altamente reproducible, ha permitido definir el efecto del propranolol sobre la circulación esplácica en pacientes con cirrosis hepática ^(15,16), de esta manera se conoce que el efecto beneficioso del beta-bloqueante en la prevención de la hemorragia por várices esofágicas puede estar en relación a la reducción del flujo sanguíneo de la vena ácidos ^(15,16).

Presión de las várices esofágicas

En la actualidad, y debido al hecho que la medición de la presión portal tiene escaso valor para predecir el riesgo de hemorragia por várices

(6,8,13) y la comprobación de que las variaciones de la presión portal mediante la administración de fármacos no siempre reflejan los cambios en el flujo sanguíneo de la vena ácigos (5,14,15), ha planteado la pregunta de que la determinación de la presión de las várices esofágicas tal vez tenga una mayor significación que la medición de la presión portal. La presión de las várices esofágicas pueden medirse por dos métodos distintos. El primero es la punción directa de la variz, con medición de la presión intravariceal (16). Recientemente se ha introducido un método incruento endoscópico que permite medir la presión de las várices esofágicas por contacto, utilizando una cápsula o sensor de presión adosada al extremo distal de un fibroendoscopio (7). Estudios in vitro, utilizando una variz esofágica artificial han demostrado que este último método permite estimar con precisión la presión existente en la variz (7). Sin embargo su uso en pacientes tiene algunas limitaciones, debidas fundamentalmente a los artefactos ocasionados por la endoscopia ya que en várices pequeñas (menor a 3 mm de diámetro) es difícil obtener un buen registro de presión ya que no se puede apoyar correctamente la cápsula sobre la variz esofágica (7). En un estudio reciente, realizado en pacientes que iban a ser sometidos a la primera sesión de escleroterapia, y en que ambos métodos para medir la presión de las várices esofágicas fueron comparados, se comprobó que la técnica incruenta permite obtener resultados similares a la punción de la variz (7). Estos datos nos sugieren que las determinaciones obtenidas por la cápsula endoscópica constituye una estimación precisa de la presión de las várices. En la actualidad esta técnica ha permitido comprobar que la presión de las várices esofágicas es significativamente inferior a la presión portal, probablemente porque las colaterales tortuosas que van desde la vena porta ejercen una resistencia significativa al flujo sanguíneo (7). Es probable que esta resistencia juegue un papel importante en la fisiopatogenia de la hemorragia digestiva por várices esofágicas. En este sentido, se ha demostrado que la presión de las várices esofágicas fue significativamente

superior en los pacientes que han presentado esta complicación, a pesar de tener una presión portal similar. Esto sugiere que la presencia de una menor resistencia prevariceal (vasos menos tortuosos y de mayor calibre) pueden facilitar la aparición de hemorragia (7).

Por otra parte, esta técnica ha permitido evaluar el efecto de drogas vasoactivas, como el propranolol (17), sobre la presión de las várices esofágicas. En este sentido, Feu et al. (17), han demostrado que la administración de una única dosis de propranolol ocasiona una marcada reducción de la presión de las várices esofágicas, sugiriendo que esto puede ser uno de los principales mecanismos por el cual este beta-bloqueante reduce el riesgo de hemorragia digestiva por várices esofágicas en pacientes con cirrosis hepática (17).

Flujo sanguíneo portal

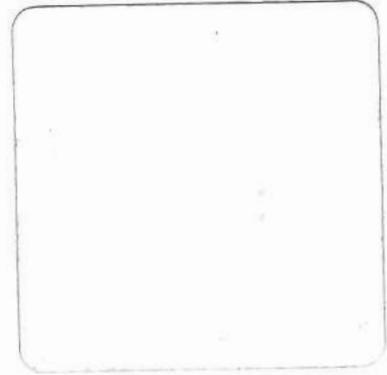
Durante los últimos años se ha demostrado que la ultrasonografía es una técnica de gran utilidad en la evaluación de los pacientes con hipertensión portal. La ultrasonografía en la actualidad nos permite detectar con precisión y sensibilidad la existencia o no de trombosis del eje espleno-portal, y por tanto, descartar que la hipertensión portal sea de origen prehepático. Por este motivo, esta exploración debe realizarse en todo paciente en que se sospeche la presencia de hipertensión portal. Es de destacar que la ultrasonografía puede aportar información sobre la existencia de hipertensión portal aún cuando no se dispongan datos objetivos que la demuestran (presencia de várices esofágicas, ascitis o elevación de la presión portal). Ello se basa en la demostración de circulación colateral, existencia de esplenomegalia y de dilatación del eje espleno-portal (diámetro portal > 12 mm.) y pérdida de la variación respiratoria normal del diámetro de la vena porta (18,19). Más recientemente se ha desarrollado una técnica que combina en un mismo transductor un medidor del flujo por doppler pulsado a la ultrasonografía en tiempo real (20,21). En este método el flujo sanguíneo se calcula

multiplicando la velocidad del flujo sanguíneo portal (medida por efecto doppler) por el área de la vena porta (medida por planimetría en un corte ultrasonográfico transversal). La gran ventaja que tiene esta técnica es que es el único método que permite medir el flujo sanguíneo en forma no invasiva en el hombre. Por último, recientes estudios han demostrado que esta técnica, sensible y reproducible, puede proporcionar una información valiosa en la evaluación de los efectos ocasionados por estímulos fisiológicos y farmacológicos en pacientes con hipertensión portal ^(22,23).

Referencias

- Groszmann RJ, Atterbury CE. The pathophysiology of portal hypertension: a basis for classification. *Semin Liver Dis* 1982; 2:117-186.
- Bosch J, Mastai R, Kravetz D et al. Hemodynamic evaluation of the patient with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986;6:309-317.
- Viallet A, Joly JG, Marleau D et al. Comparison of free portal venous pressure and wedged hepatic venous pressure in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1970;59:372-375.
- Boyer TD. Portal hypertension and its complication: bleeding esophageal varices, ascites, spontaneous bacterial peritonitis. En: Zakim D, Boyer TD. *Hepatology. A text book of liver disease*. Philadelphia:WB Saunders, 1982;464-499.
- Bosch J, Groszmann RJ. Measurement of the azygos venous blood flow by a continuous thermal dilution technique. An index of blood flow through gastroesophageal collaterals in cirrhosis. *Hepatology* 1984;4:424-429.
- Bosch J, Mastai R, Kravetz D et al. Measurement of azygos venous blood flow in the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis. Clinical and hemodynamic correlations in 100 patients. *J. Hepatol* 1985; 1:125-139.
- Bosch J, Bordas JM, Rigau J et al. Noninvasive measurement of the pressure of esophageal varices using an endoscopic gauge: Comparison with measurements by variceal puncture in patients undergoing endoscopic sclerotherapy. *Hepatology* 1986; 6: 667-672.
- García Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985;5:419-424.
- Groszmann RJ. Reassessing portal venous pressure measurement. *Gastroenterology* 1984; 86:1611-1614.
- Lavoie P, Legar A, Viallet A. Portal catheterization via the round ligament of the liver. *Am J Surg* 1967;114:822-830
- Okuda K, Suzuki K, Musha H et al. Percutaneous transhepatic catheterization of the portal vein for the study of portal hemodynamic and shunts. A preliminary report. *Gastroenterology* 1977;73:279-284.
- Rosch J, Antonovic R, Dotler CT. Transyugular approach to the liver, biliary system and portal circulation. *Ann J Roentgenol* 1975;125:602-608.
- Lèbrec D, De Fleury P, Rueff B et al. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980;79:1139-1144.
- Mastai R, Grande L, Bosch J et al. Effects of metoclopramide and domperidone on azygos venous blood flow in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology*.1986;6:1244-1247.
- Mastai R, Bosch J, Navasa M et al. Effects of alpha-adrenergic stimulation and beta-adrenergic blockade on azygos blood flow and splanchnic hemodynamic in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1987;4:71-79.
- Bosch J, Mastai R, Kravetz D et al. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamic in cirrhosis. *Hepatology* 1984;4:1200-1205.
- Staritz M, Poralla T, Meller KM. Intravascular esophageal variceal pressure assessed by endoscopic fine needle puncture under basal

- conditions, Valsalva S manoeuvre and after glyceryltrinitrate application. *Gut* 1985;26:525-530.
18. Feu F, Bordas JM, García Pagan J et al. Double-blind investigation of the effects of propranolol and placebo on the pressure of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 1991;13:917-922.
 19. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1981;142:167-172.
 20. Ohnishi K, Saito M, Koen H et al. Pulsed Doppler flow as a criterion of portal venous velocity comparison with cineangiographic measurements. *Radiology* 1985;154:495-498.
 21. Sabba C, Weltin G, Cicchetti D et al. Observer variability in echo-Doppler measurements of portal flow in cirrhotic patients and normal volunteers. *Gastroenterology* 1990;98:1603-1611.
 22. Alvarez D, Mastai R, Lemie A et al. Non invasive measurements of portal venous blood flow in patients with cirrhosis: effects of physiological and pharmacological stimuli. *Dig Dis Sci* 1991;36:82-86.
 23. Alvarez D, Golombek D, Lopez P et al. Diurnal fluctuations of portal and systemic hemodynamic parameters in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:1198-1203.



INDUCCION FARMACOLOGICA DE LA MADUREZ PULMONAR FETAL

Fernando Althabe

Introducción

Quienes trabajamos en medicina perinatal asumimos con pesar nuestra infructuosa lucha contra la principal causa de morbimortalidad neonatal en cualquier región del planeta: la prematuridad.

Años de investigación, inversiones millonarias en desarrollo de terapéuticas farmacológicas y aplicación empírica de decenas de medidas profilácticas, no han logrado disminuir significativamente su incidencia.

Tal vez sea lógico; al día de hoy no conocemos con certeza los mecanismos intrínsecos del determinismo del parto.

Investigando precisamente este tema a fines de la década del sesenta, Liggins realizó el descubrimiento más importante de los últimos treinta años en perinatología, que cambió la evolución de la entonces primera causa de morbimortalidad en recién nacidos prematuros, el Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR). Trabajando con ovejas, observó que los corderos prematuros expuestos prenatalmente a los corticoides sobrevivían más tiempo que aquellos expuestos a placebo ⁽¹⁾. A partir de esta observación, Liggins desarrolló una investigación clínica controlada aleatorizada (ICCA) para evaluar el efecto de la administración prenatal de betametasona a mujeres embarazadas con amenazas de parto pretérmino y demostró una disminución significativa tanto en la incidencia de

SDR en los recién nacidos menores de 32 semanas, como en la mortalidad neonatal en todo el grupo de prematuros expuestos a betametasona ⁽²⁾.

A partir de esta investigación se sucedieron numerosos estudios que confirmaron el efecto descripto y se abrió una nueva línea de investigación perinatal que incluyó la evaluación de otros fármacos como inductores de la maduración pulmonar fetal y aportó oxígeno a las alicaídas huestes perinatales en la lucha contra la prematuridad y sus consecuencias.

Trataré en esta revisión de mostrar la evidencia científica disponible que evalúa las distintas terapéuticas ensayadas, así como las consideraciones prácticas actuales que de ellas derivan.

Metodología y fuentes de información

No cabe duda que la mejor forma científica de evaluar intervenciones es a través de las ICCA. Por su poder para controlar sesgos de selección y distribución de variables confundentes son la herramienta fundamental de la investigación clínica, necesaria antes de la introducción de cualquier intervención en la práctica cotidiana.

Durante la década del ochenta, Chalmers, desde la Unidad de Epidemiología Perinatal de Oxford, recopiló todas las ICCA vinculadas a temas perinatales desde el año 1945 en adelante y las ordenó en una base de datos computarizada, la Oxford Database of Perinatal Trials. Actualmente ese trabajo se mantiene y se actualiza permanentemente en la Cochrane Collaboration Pregnancy and Childbirth Database (Update Software 1994).

Las ICCA sobre una misma intervención, son ordenadas de acuerdo a su calidad metodológica y sintetizadas cuali-cuantitativamente en forma de metaanálisis.

Buena parte de la información de esta revisión proviene de esa fuente ⁽³⁻⁵⁾.

Tabla 1: Terapia antenatal con corticoides

Efecto sobre:	N° de ICCA	Odds Ratio	IC 95%		Odds ratio (IC 95%)	
			<	>	Tratamiento	Control
SDR, global	15	0.51	0.42	0.60		
SDR, tratamiento óptimo	13	0.35	0.26	0.46		
SDR, parto en 24 hs.	12	0.80	0.56	1.15		
SDR, parto luego de 7 días	7	0.63	0.38	1.07		
SDR, en menores de 31 sem.	8	0.41	0.27	0.62		
SDR, en mayores de 34 sem.	8	0.62	0.29	1.30		
Hemorragia periventricular	6	0.38	0.23	0.62		
Enterocolitis necrotizante	4	0.35	0.18	0.68		
Muertes fetales s/malf.	12	1.09	0.74	1.63		
Muertes neonatales	14	0.60	0.48	0.76		
Infección materna	9	1.15	0.84	1.57		
Infección fetal o neonatal	10	0.84	0.57	1.23		
Alt. neurol. al seguimiento	3	0.62	0.36	1.08		
SDR, embarazo múltiple	1	0.79	0.33	1.91		

Adaptado de Crowley P. Cochrane Collaboration Pregnancy and Childbirth Database, 1994.

Corticoterapia para la inducción de la madurez pulmonar fetal.

- Mecanismo de acción

Estudios realizados en ovejas ⁽¹⁾ demuestran que los corticoides actúan a dos niveles: por un lado, induciendo una aceleración en la maduración de la estructura del pulmón, haciéndolos más distensibles, con mayor número de alvéolos de paredes más finas. Por otro lado y fundamentalmente, estimulando la síntesis y liberación de surfactante al actuar sobre receptores citoplasmáticos de los neumonocitos tipo II.

- Evidencias científicas del efecto

El análisis de Crowley incluye 15 ICCA (tabla 1), que administraron como drogas

experimentales:

24 mg. de betametasona

24 mg. de dexametasona

2 g. de hidrocortisona

La forma y vía de administración varió entre 2 y 6 dosis en 24 o 48 hs, intramuscular o endovenosa en caso de la hidrocortisona ⁽²⁾.

- SDR y Mortalidad Neonatal

La totalidad de los estudios evalúa SDR como resultado principal. El Odds Ratio (OR) típico como medida del efecto global muestra una reducción del 50% en la incidencia de SDR en el grupo tratado con corticoides. El intervalo de confianza al 95% (CI 95%) muestra que esta medida puede oscilar entre un 40 y un 60%.

El mayor efecto se observa en aquellos casos de recién nacidos entre las 24 hs. y los 7 días de

Tabla 2: Efecto de la terapia antenatal con corticoides sobre el SDR global.

Estudio	Tratamiento	Control	Odds Ratio (IC 95%)	
			Tratamiento	Control
Liggins 1972	49/532	84/538	0.5	0.3-0.8
Block 1977	5/69	12/61	0.4	0.2-0.7
Schutte 1979	11/64	17/58	0.5	0.3-0.8
Taeusch HW 1979	7/56	14/71	0.5	0.3-0.8
Doran 1980	4/81	10/63	0.4	0.2-0.7
Teramo 1980	3/38	3/42	1.2	0.5-2.8
Gamsu 1989	7/131	16/137	0.5	0.3-0.8
Grupo Colaborativo 1981	42/371	59/372	0.6	0.4-0.9
Morales 1986	30/121	63/124	0.4	0.2-0.7
Papageorgiou 1979	7/71	23/75	0.4	0.2-0.7
Morrison 1978	6/67	14/59	0.5	0.3-0.8
Kari 1994	35/94	45/94	0.7	0.4-1.2
Garite 1992	21/40	28/42	0.6	0.4-0.9
Schmidt 1984	9/34	10/31	0.7	0.4-1.2
Carlan 1991	1/11	4/13	0.4	0.2-0.7
TOTAL	237/1780	402/1780	0.5	0.3-0.8

administrada la droga, de edades gestacionales menores de 34 semanas. Seis estudios analizan el efecto en aquellos menores de 31 semanas y puede observarse que el efecto se acentúa, siendo de un 60%, variando entre un 40 y un 70%. En la tabla II se presenta la información vinculada a este resultado, de cada una de las investigaciones evaluadas.

Las muertes neonatales fueron evaluadas en 14 estudios. Se puede observar una disminución de aproximadamente el 40% en el grupo tratado con corticoides, que de acuerdo al CI 95% podría variar entre un 25 y 50%. La tabla III presenta los estimadores del efecto de cada uno de los trabajos analizados.

- Otras morbilidades neonatales

La corticoterapia prenatal produce disminución significativa en la incidencia de otros

resultados neonatales adversos, como hemorragia periventricular y enterocolitis necrotizante, con una estimación del efecto que oscila entre 20 y 80%. Probablemente estos resultados sean secundarios a la disminución en la incidencia de SDR, pero no puede descartarse un efecto directo de los corticoides sobre la vasculatura cerebral y digestiva.

- Efectos adversos maternos y feto-neonatales potenciales

Se han reportado algunos casos de edema agudo de pulmón en pacientes tratadas con corticoides y agentes tocolíticos. En los trabajos analizados, únicamente en uno se reportan dos casos en asociación con sulfato de magnesio (6).

Otro riesgo teórico es la mayor probabilidad de infección materna. Siete estudios analizan este resultado, no encontrando diferencias

Tabla 3: Efecto de la terapia antenatal con corticoides sobre las muertes neonatales.

Estudio	Tratamiento	Control	Odds Ratio (IC 95%)	
			Tratamiento	Control
Liggins 1972	36/532	60/538	0.4	0.3-0.5
Block 1977	1/69	5/61	0.2	0.1-0.3
Schutte 1979	3/64	12/58	0.2	0.1-0.3
Taeusch HW 1979	5/56	7/71	0.7	0.4-1.2
Doran 1980	2/81	10/63	0.2	0.1-0.3
Teramo 1980	0/38	0/42	1.0	0.5-1.8
Gamsu 1989	14/131	20/137	0.5	0.3-0.8
Grupo Colaborativo 1981	36/371	37/372	1.0	0.7-1.4
Morales 1986	7/121	13/124	0.4	0.2-0.7
Papageorgiou 1979	1/71	5/75	0.2	0.1-0.3
Morrison 1978	2/67	7/59	0.2	0.1-0.3
Kari 1994	4/94	6/94	0.5	0.3-0.8
Garite 1992	9/40	11/42	0.6	0.4-1.0
Schmidt 1984	5/34	5/31	0.6	0.4-1.0
TOTAL	125/1769	198/1767	0.5	0.4-0.7

significativas en la evaluación global (tabla 1).

No hay evidencias de aumento en la incidencia de muerte fetal, ni en la de infección feto-neonatal (7-8).

En el seguimiento a largo plazo, MacArthur en 1982, estudiando los hijos de madres que participaron en el estudio de Liggins y Howie y el Grupo Colaborativo Americano en 1984, demuestran que no solo no hay evidencias de efectos neurológicos adversos en aquellos tratados con corticoides, sino que si existiera un efecto, probablemente este fuera protector por la disminución de patología neonatal.

-Circunstancias Especiales

Lo antedicho engloba la evaluación del efecto de los corticoides en todas las situaciones donde pueda predecirse el advenimiento de un parto pretérmino. Existen sin embargo circunstancias particulares que merecen una evaluación especial

dado los riesgos teóricos que podría generar la administración de estos fármacos. Tales son los casos de la ruptura prematura de membranas (RPM) pretérmino y las terminaciones prematuras electivas de la gestación por patología materna o fetal.

RPM Pretérmino

Esta condición está asociada con 40 a 60% de los partos pretérmino, dependiendo de las edades gestacionales y termina casi invariablemente en un parto prematuro; más del 50% dentro de la primera semana.

Si la misma genera per se una aceleración en la maduración pulmonar fetal, es una discusión no resuelta que lleva años, pero que determina la pregunta acerca de si la administración de corticoides es apropiada o fútil.

Por otro lado el alto riesgo de infección

materna y feto-neonatal asociado, establece la duda sobre si la administración de corticoides podría incrementarlo.

Crowley analiza 11 ICCA que tratan sobre esta intervención en pacientes con RPM (tabla 4) y presenta los resultados sobre incidencia de SDR e infección neonatal ⁽⁴⁾.

El efecto de la administración de corticoides se asocia con una disminución significativa en la incidencia de SDR, de magnitud similar a la observada previamente e independientemente de la condición de maduración del pulmón determinada por la RPM.

Se observa un pequeño aumento no significativo en la incidencia de infección neonatal, que puede o no existir dado el intervalo de confianza.

La conclusión más reflexiva es que los beneficios son sustancialmente mayores que los potenciales riesgos de infección neonatal, que se considera podrían anularse con la administración concomitante de antibióticos a la madre.

- Enfermedad Hipertensiva

No existen evidencias de un aumento en la mortalidad fetal por la intervención y la posibilidad que la administración de corticoides aumente la morbilidad materna en pacientes hipertensas de cualquier tipo no ha sido demostrada en el análisis de las investigaciones que incluyeron a embarazadas con el cuadro.

Sin embargo, en aquellas situaciones donde

la indicación de terminación de la gestación se plantea sin demora, esperar 24 o 48 hs. para que la intervención logre su mayor efecto, podría constituir un riesgo inaceptable de morbilidad materna.

Por lo tanto, la sugerencia es tratar a aquellas pacientes en las cuales existe una probabilidad razonable de mantener la gestación durante más de 24 hs.

- Diabetes Mellitus

Esta enfermedad, cuando es padecida por la madre, se correlaciona con un aumento de 5 a 6 veces la probabilidad de que un neonato prematuro desarrolle un SDR ⁽⁹⁾. La inducción de la madurez pulmonar surge entonces como una necesidad impostergable en los casos donde se predice una terminación prematura.

Lamentablemente no hay evidencias del efecto de los corticoides en este subgrupo de pacientes.

La corticoterapia genera insulino-resistencia materna por lo que en caso de indicarla, el control metabólico debe ser más estricto

- Isoinmunización por factor Rh

No está claro si esta condición fetal genera alteraciones en la maduración pulmonar.

No hay contraindicaciones materno-fetales a la administración de corticoides y la evidencia proveniente de las ICCA analizadas ⁽²⁾ muestra una

Tabla 4: Terapia antenatal con corticoides en pacientes con RPM pretérmino.

Efecto sobre	Nº de ICCA	Odds Ratio	IC 95%		Odds ratio (IC 95%)	
			<	>	Tratamiento	Control
SDR	11	0.50	0.38	0.66	0.5	1
Infección neonatal	7	1.29	0.74	2.26	1	1.29

0.1 0.3 0.5 1 2 4

disminución en el SDR en aquellos tratados, no significativa probablemente en razón del escaso número de pacientes.

La interferencia de los corticoides con la espectrofotometría del líquido amniótico es un dato a considerar para quienes continúan utilizando este método, por lo que no se sugiere la corticoterapia hasta estar definida la indicación de terminar con la gestación.

- Embarazo múltiple

Condición en franco aumento por la aplicación de técnicas de reproducción asistida y que contribuye con buena parte de la morbimortalidad asociada a la prematuridad.

La evidencia disponible indica que existe un efecto protector en la administración de corticoides en caso de embarazos múltiples, pero tal vez de menor magnitud que en únicos⁽³⁾. No hay contraindicaciones específicas pero si una indicación de control estricto luego de la aplicación, principalmente en aquellas situaciones donde se asocia su uso con agentes tocolíticos, debido a que la sobrecarga de volumen en estas pacientes es significativamente mayor que en los únicos y probablemente exista un mayor riesgo de edema agudo de pulmón

Conclusiones

Dada la magnitud de la investigación desarrollada sobre el tema, se considera innecesario más estudios. Está demostrado que la administración de corticoides produce una disminución en la incidencia de:

- Muertes neonatales (40 a 70%)
- SDR neonatal en menores de 34 semanas (40 a 60%)
- Enterocolitis Necrotizante (20 a 80%)
- Hemorragia Periventricular (20 a 80%)

- Recomendaciones prácticas

¿A quienes?

Toda gestante con amenaza de parto

pretérmino, con o sin RPM, sin evidencias de corioamnionitis, entre 26 y 34 semanas de edad gestacional, siempre que no haya certeza de que el parto evoluciona en las primeras 6 hs.

¿Qué dosis?

24 mg de betametasona en 2 o 4 dosis, IM, en 24 o 48 hs. También puede administrarse 24 mg de dexametasona en igual forma, o 2 gr de hidrocortisona en 2 o 4 dosis EV.

Consideraciones especiales.

Control estricto de salud materna en casos de enfermedad hipertensiva, diabetes mellitus y embarazo múltiple.

Hormona Liberadora de Tirotrófina (TRH)

- Fundamento y mecanismo de acción

La limitación de la terapia antenatal con corticoides es su escaso efecto en neonatos prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional.

Dado los avances científicos y tecnológicos, precisamente este grupo de pacientes es el que en la actualidad preocupa más, por sus índices de mortalidad y sobre todo, la elevada morbilidad a largo plazo.

En la década del ochenta, Liggins y colaboradores comienzan a estudiar la influencia de otras hormonas en el proceso de maduración del pulmón fetal.

A partir de estudios en animales, se sugiere que la combinación de corticoides con hormonas tiroideas y prolactina podría ser más efectiva que los corticoides administrados aisladamente. El mecanismo de acción sería una aceleración en la madurez estructural del pulmón más que en la producción de surfactante⁽¹⁰⁾. Estas dos últimas hormonas presentan el problema que no atraviesan fácilmente la placenta, por lo cual la terapia antenatal vía materna resulta imposible.

En la búsqueda de resolver el problema, investigaciones en animales demuestran que la Hormona Liberadora de Tirotrófina (TRH)

Tabla 5: Terapia antenatal con TRH y corticoides.

Efecto sobre:	Nº de	Odds	IC 95%		Odds ratio (IC 95%)	
	ICCA	Ratio	<	>	Tratamiento	Control
Requerimientos de oxígeno	1	0.14	0.04	0.52		
SDR	3	0.66	0.45	0.96		
SDR severo	3	0.57	0.36	0.92		
Displasia broncopulmonar	4	0.48	0.29	0.81		
Oxigenoterapia en > 28 días	4	0.60	0.39	0.94		
Mort. Neo. previo al alta	5	0.99	0.65	1.51		
Hemorragia periventricular	3	1.02	0.66	1.57		
Náusea, vómitos y rash mat.	1	5.30	2.72	10.3		

Adaptado de Crowther C. *Cochrane Collaboration Pregnancy and Childbirth Database, 1994.*

atraviesa fácilmente la placenta y producen un aumento significativo en la concentración sérica fetal de hormona tiroidea y prolactina ⁽¹¹⁾. Liggins y Schellenberg demuestran que en ovejas, la administración conjunta de corticoides y TRH, acelera la maduración del pulmón fetal ⁽¹²⁾.

A partir de fines de los ochenta, se han realizado y publicado varias ICCA en mujeres gestantes, bajo la hipótesis de existencia de un efecto sinérgico entre los corticoides y la TRH.

- Evidencias del efecto

Seis ICCA han sido publicadas o presentadas desde 1989 que comparan el efecto de la administración de TRH más corticoides versus placebo más corticoides. Cinco de ellas han sido objeto de un metaanálisis realizado por Crowther en 1994 ⁽⁵⁾. La tabla 5 presenta los resultados de cada uno de los puntos finales analizados.

Avalando la hipótesis que la combinación hormonal debiera mostrar mayor efecto sobre la incidencia de SDR tardío (displasia broncopulmonar) ya que el demostrado en animales se produce sobre la estructura del pulmón más que sobre la producción de surfactante, se observa una reducción en la incidencia de displasia broncopulmonar de aproximadamente el 50% (que puede variar entre el 20 y el 70%), mayor que la que se observa en el SDR en general (35%, variando entre 4 y 55%). No se observó disminución en la mortalidad perinatal ni en otras morbilidades neonatales y si una mayor incidencia de efectos adversos leves gastrointestinales en la madre.

La dosis utilizada en los estudios varió entre 400 y 2400 mcg día, siendo la más frecuente 1600 mcg día en 4 dosis, aplicada en forma simultánea a un esquema habitual de corticoides.

La intervención aparecía como promisoría,

sumando al efecto hallado que el peso medio de los neonatos incluidos se encuentra por debajo de los 1500 gs.

Pero no todas son rosas para el TRH. El cuestionamiento más importante a los ensayos es que ninguno presenta el análisis de la totalidad de los neonatos incorporados; casi todos analizan a aquellos recién nacidos dentro de los 10 días de aplicado el tratamiento a las madres.

En 1995 Crowther publica los resultados de un estudio colaborativo australiano, el ACTOBAT⁽¹³⁾. Con alrededor de 1200 pacientes, es el más grande hasta el momento y suma mayor cantidad de participantes que todos los anteriores juntos (950).

Fue utilizada una dosis de 800 mcg dividida en cuatro dosis de 200 mcg c/12 hs. Junto a una dosis de 24 mg. de betametasona.

El análisis, que incluye a todos los pacientes que participaron, describe que la incidencia de SDR es llamativamente mayor en el grupo tratado con TRH (35 vs. 30%). Sumado a esto, señala una alta incidencia de efectos adversos (20%) en el grupo de estudio.

Un cuestionamiento a la investigación es que en el inicio no se utilizó placebo (16% de los pacientes). Una explicación plausible puede radicar en que la dosis utilizada fue menor que la de la mayoría de los estudios previos.

Más allá de las explicaciones y cuestionamientos, los resultados plantean una razonable duda con respecto a la eficacia del TRH dada la magnitud y calidad global de la investigación.

De ello resulta la necesidad de un ensayo que arroje resultados concluyentes. En el transcurso del año comenzará un estudio colaborativo europeo que pretende incluir a 3600 pacientes en dos años⁽¹⁴⁾, con el objetivo de evaluar el efecto del TRH sumado a los corticoides sobre la mortalidad perinatal. Mientras tanto, se sugiere que el TRH sea utilizado solo dentro del contexto de investigaciones experimentales.

Comentario final

En forma constante, a veces con urgencia y desesperación, los profesionales vinculados a la salud intentamos descubrir y desarrollar intervenciones que nos permitan disminuir la morbimortalidad generada por diferentes patologías. La mayor parte de las que se demuestran como efectivas, lo son en pequeña magnitud, o conllevan alto riesgo de efectos adversos, son muy costosas o poco reproducibles.

Ocurre de manera muy aislada encontrar una intervención sencilla en su aplicación, que no requiere entrenamiento previo, reproducible en cualquier lugar del mundo, de bajo costo, con muy pocos efectos adversos y que genere una reducción de la mortalidad del 40%.

Una intervención así determina un antes y después de; se considera como revolucionaria.

Esto es lo que ocurre en perinatología con la terapia prenatal con corticoides para la inducción de la madurez pulmonar fetal.

Dado lo concluyente de los conocimientos sobre el tema, se debe considerar una falta ética no administrar corticoides en aquellos casos indicados (NIH 1994).

Referencias

1. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with corticosteroids. *J Endocrinol* 1969; 45:515-523.
2. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50:515-525.
3. Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery. In: *Pregnancy and Childbirth Module* (eds. Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP), 'Cochrane Database of Systematic Reviews': Review No. 02955, 19 August 1994. Published through 'Cochrane Updates on Disk', Oxford: Update Software, 1994, Disk Issue 1.
4. Crowley P. Corticosteroids in preterm prelabour rupture of membranes. In: *Pregnancy and*

- Childbirth Module (eds. Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP), 'Cochrane Database of Systematic Reviews': Review No. 02955, 19 August 1994. Published through 'Cochrane Updates on Disk', Oxford: Update Software, 1994, Disk Issue 1.
5. Crowther CA, Alfirevic Z. Antenatal thyrotropin-releasing hormone (TRH) prior to preterm delivery. In: Pregnancy and Childbirth Module (eds. Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP), 'Cochrane Database of Systematic Reviews': Review No. 04749, 28 April 1994. Published through 'Cochrane Updates on Disk', Oxford: Update Software, 1994, Disk Issue 1.
 6. Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ, Zadrozny D. The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154:591-595.
 7. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6 years old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982, 70:99-105.
 8. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up. *J Pediatr.* 1984; 104:259-267.
 9. Robert MF, Neff RK, Hubell JP, Taeusch HW, Avery ME. Association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. *N Engl J Med* 1976; 294: 357-360.
 10. Schellenberg JC, Liggins GC, Manza1 M, Kitterman JA, Lee CC. Synergistic hormonal effects of lung maturation in fetal sheep. *J Appl Physiol* 1988; 65:94-100.
 11. Devaskar U, Nitta K, Szewczyk K et al. Transplacental stimulation of functional and morphologic fetal rabbit lung maturation: effect of thyrotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 460-64.
 12. Liggins GC, Schellenberg JC, Manzai M, et al. Synergism of cortisol and thyrotropin releasing hormone in lung maturation in fetal sheep. *J Appl Physiol* 1988;65: 1880-84.
 13. Australian Collaborative trial of antenatal thyrotropine-releasing hormone (Actobat) for the prevention of the neonatal respiratory disease. Actobat study group. *Lancet* 1995;345:877-882.
 14. Chiswick M. Antenatal TRH. *Lancet* 1995; 345:872-873.

Lecturas sugeridas

1. Block MF, Kling OR, Crosby WM. Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Obstet Gynecol* 1977; 50:186-190.
2. Carlan SJ, Parsons M, O'Brien WF, Krammer J. Pharmacologic pulmonary maturation in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:371.
3. Doran TA, Swyer P, MacMurray B, et al. Results of a double blind controlled study on the use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 136:313-320.
4. Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P, Dash CH. Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of a UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96:401-410.
5. Kari MA, Hallman M, Eronen M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994; 93:730-736.
6. Morrison JC, Whybrew WD, Bucovaz ET, Schneider JM. Injection of corticosteroids into mother to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:358-366.
7. Papageorgiou AN, Desgranges MF, Masson M, Colle E, Shatz R, Gelfand MM. The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome: a controlled double-blind study. *Pediatrics* 1979; 63:73-79.
8. Schmidt PL, Sims ME, Strassner HT, Paul RH, Mueller E, McCart D. Effect of antepartum

- glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:178-186.
9. Schutte MF, Treffers PE, Koppe JG, Breur W, Filedt Kok JC. The clinical use of corticosteroids for the acceleration of foetal lung maturity. *Ned Tijdschr Geneesk* 1979; 123:420-427.
 10. Taesch HW Jr, Frigoletto F, Kitzmiller J, Avery ME, Hehre A, Fromm B, Lawson E, Neff RK. Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. *Pediatrics* 1979; 63:64-72.
 11. Teramo K, Hallman M, Raivio KO. Maternal glucocorticoid in unplanned premature labor: Controlled study on the effects of betamethasone phosphate on the phospholipids of the gastric aspirate and on the adrenal cortical function of the newborn infant. *Pediatr Res* 1980; 14:326-329.
 12. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:276-287.
 13. Althabe F, Fustiñana C, Althabe O, Ceriani Cernadas JM. Controlled trial of prenatal betamethasone plus TRH vs betamethasone plus placebo for prevention of RDS in preterm infants. *Pediatr Res* 1991; 29:200A.
 14. Ballard RA, Ballard PL, Creasy RK, et al. Respiratory disease in very-low-birthweight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. *Lancet*. 1992; 339:510-515.
 15. Knight DB, Liggins GC, Wealthall SR. A randomized, controlled trial of antepartum thyrotropin-releasing hormone and bethamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:11-16.
 16. Morales WJ, O'Brien WF, Angel JL, Knuppel RA, Sawai S. Fetal lung maturation: the combined use of corticosteroids and thyrotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol* 1989; 73:111-116.

ATENEO ANATOMOCLINICO SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y MEDICINA INTERNA

Dra. Margarita Telenta* y Dr. Marcelo Mayorga**.

Coordinadores del ateneo: Dra. María Guadalupe Pallota*** y Dr. Esteban Langlois****

Ateneo N°1 Año 1995

Médico Presentador : Dr. Hernán Michelángelo

Médico Comentador : Dr. Esteban de la Torre

A. Patológica: Dra. Vanesa Dorn.

Presentación del caso

Paciente de sexo masculino de 45 años de edad con deterioro progresivo, con marcada astenia, adinamia y disnea en CF III de 2 meses de evolución. El 06/08 es internado por distensión y dolor abdominal difuso con ictericia. El paciente presentaba antecedentes de hepatopatía crónica, con serología (+) para virus B, historia dudosa de alcoholismo, obesidad mórbida e hipercolesterolemia. Un laboratorio del 08/07 mostró: Hto 22%; GB 4800/mm³; BT 1.5mg%, BD 0.7mg%; TGO x19; TGP x3; FAL x3; Colesterol 597mg%; HBS Ag (+); Anti E (-); HIV (-). Hacia comienzos de 1994 se le había propuesto realizar punción biopsia hepática, la cual se

posterga por estar recibiendo acenocumarol por una trombosis venosa profunda (TVP) de miembro inferior derecho en 1989.

Al examen físico presentaba: TA 130/80 mmHg; FC 95x'; FR 21x'; afebril a nivel rectal y axilar; ictericia de piel y mucosas, aumento del diámetro del miembro inferior derecho, marcado terreno varicoso y edemas 4/6 en miembros inferiores. Tenía hipoventilación pulmonar bibasal, con ruidos de despegamiento y tos en accesos sin movilización de secreciones; los pulsos periféricos estaban presentes, simétricos y regulares, con R1 y R2 hipofonéticos en 4 focos sin soplos audibles. El abdomen era globuloso, con matidez desplazable, circulación colateral y dolor sin reacción peritoneal en hipocondrio derecho. El cuadro clínico se completaba con alteración del ritmo del sueño sin flapping (encefalopatía grado 1) y falta de colaboración del paciente.

El laboratorio de ingreso mostraba: Hto 39%; GB 5800/mm³ con 89% neutrofilos segmentados; 10% linfocitos y 3% monocitos; Plaquetas 220.000 mm³; con morfología macroplaquetas, VSG 80/1^a hora, Reticulocitos índice 1.58; Na/K 134/3.5 meq/l; Glucemia 195 mg%; Urea 60 mg%, Creatinina 1.0 mg%; TGO /TGP 536/64UI/l; FAL 529 UI/l; Amilasa 50 mg%, proteínas totales 8.30 g/dl ; Albúmina 3.35 g/dl; Gamma Globulinas 2.70 g/dl; Gamma glutamil transpeptidasa 367 UI/l; LDH 539 UI/l; Calcemia 7.6 mg% y fosfatemia 2.2 mg%, Pseudocolinesterasa 3784 UI/l; Bilirrubina total/directa 8.6/6.2 mg%, pH 7.42/pCO₂ 43/EB +3 /pO₂ 60 /sat O₂ 91%/bic 27. Tiempo de protrombina de 38%, KPTT 54"; en orina presentaba: Na 15 meq/l, K 50 meq/l; urea 30 mg%. Sedimento urinario: células: 2-3; Leucocitos: 4-6; hematies: 2-3; piocitos 1-2 y regular cantidad de gérmenes. En el líquido ascítico presentaba: elementos totales 525 con 463 hematies (85% normales), con 60 Leucocitos y Glucosa 110 mg%. En la radiografía de tórax de ingreso se observaban nódulos radio-opacos periféricos y en la radiografía de abdomen: distribución gaseosa con asas de intestino delgado dilatados en localización centro-abdominal. En la ecografía realizada el 7/08 se mostraba un hígado sin vía biliar dilatada

* Jefe del servicio de A. Patológica; ** Jefe del servicio de Clínica Médica; *** Jefe de la Sección de Oncología. Servicio de Clínica Médica; **** Médico del servicio de Clínica Médica Hospital Italiano de Buenos Aires. Gascón 450 Cap. Fed. (1181) Bs. As. Argentina.

con ecoestructura no evaluable por la gran cantidad de líquido ascítico y obesidad del paciente, vesícula y riñones sin alteraciones. Por presentar tos persistente con escasa movilización de secreciones, se realizó un BAAR en el esputo que fue (-)

El paciente evoluciona clínicamente con encefalopatía grado 1, negándose a realizar endoscopia digestiva y nueva parasentesis. El 10/08 se inicia tratamiento con espirolactona 200mg y furosemida 40mg vía oral, continuando con lactulon 60ml/d.

El examen de coagulación mostró: plaquetas 333.000; retracción normal; Tiempo de coagulación 18 m.; Tiempo de sangría 1 m.; lisis de euglobulina 110; TEG: normal, antitrombina III 1.06, PDF >40u/ml; Quick 50%; KPTT 68"; tiempo de trombina 50%; factor V 90%, factor VII 60%, factor VIII 120%, factor IX 50%, factor X 55%, fibrógeno 215 mg/dl.

El 14/08 se recibe serología que muestra HBS Ag⁽⁺⁾, Hbc IgG⁽⁺⁾, anti HVC⁽⁻⁾; en el laboratorio de coagulación de ese día se confirma cuadro hematológico compatible con disfibrinogenemia.

El paciente impresionaba evolucionar hemodinamicamente estable, continuando bajo tratamiento diurético, y a la espera de punción biopsia hepática; el laboratorio mostraba Urea 69 mg%, Creatinina 1,20 mg%, Na/K 129/4.5 meq/l, Glucemia: 60%, sin cambios en el hepatograma.

En la noche del 16/08, el paciente comienza con taquicardia y taquipnea, con franca hipotensión. Presenta paro cardiorespiratorio que no responde a sistemática.

Al otro día, se recibe una alfa-fetoproteína > a 700 mg/dl..

Dr. Esteban de la Torre.

Médico del servicio de Clínica Médica

Voy a tratar con mi discusión de responder a tres preguntas. La primera es: *cuál era su enfermedad de base*; la segunda: *qué enfermedad es la que se manifiesta clínicamente durante estos dos meses y lleva a la internación* y la tercera:

cuál es la causa de la muerte.

Con respecto a la *primera pregunta*, en la historia clínica figura un dato a mi entender capital entre los antecedentes, que es que el paciente sufrió una hepatitis a los dieciséis años. Esta hepatitis no tiene caracterización serológica, pero sin duda, ha tenido una entidad clínica suficiente como para que el paciente la mencionara durante la anamnesis. En un paciente que luego sabemos fue HBS positivo, es tan arbitrario afirmar que esta hepatitis fue a virus B como que no lo fue. Respecto a la epidemiología del virus B nuestro país está caracterizado como de baja endemicidad, con prevalencias de infección crónica a HVB menores al 2%, así como en los Estados Unidos. En este último país el 90 % de las infecciones ocurren en la adultez y un 9% entre los 11 y los 19 años, y la causa del contagio entre adolescentes se debe en un 47% a uso de drogas parenterales y un 50 % a contagio por relaciones sexuales, probablemente la causa de transmisión en nuestro paciente. Si bien son necesarias dos determinaciones de HBS Ag separadas por un intervalo de seis meses, para hacer diagnóstico de hepatopatía crónica a virus B, creo que nosotros podemos asumir que este paciente tenía hepatopatía crónica a virus B desde los dieciséis años.

La historia natural de la hepatopatía a virus B está dividida en dos fases bien determinadas: una replicativa caracterizada serológicamente por ADN viral detectable por hibridización, HBeAg positivo y anti-HBe negativo; y otro de integración genómica caracterizada serológicamente por HBV-ADN por hibridización, HBeAg negativo y anti-HBe positivo. En el caso de nuestro paciente se debería haber pedido ADN por hibridización pues hubiese permitido ubicarlo en una de estas dos fases. Pero mi opinión es que el paciente se encontraba al fin del periodo de replicación de una hepatopatía crónica a virus B: hepatitis a los dieciséis, Hbs positivo y anti-HBe negativo.

Decir esto, sin embargo, no tiene un correlato directo con la anatomía patológica, se puede hallar hepatitis crónica activa, hepatitis lobulillar asociadas o no con distintos grados de cirrosis.

Creo que se debe sospechar cirrosis en este paciente por la presencia de ascitis, circulación colateral e hipergama policlonal y se puede suponer que esta cirrosis es incipiente y bien compensada pues el paciente carece de historia de hemorragia digestiva, ascitis o encefalopatía, es mas, fue tratado por cuatro años con acenocumarol para prolongarle el tiempo de Quick.

Respuesta a la primer pregunta: la enfermedad de base de este paciente era una hepatitis crónica activa a virus B con hallazgos de cirrosis incipiente.

Tratemos de responder ahora cuál es esta enfermedad que dura dos meses y termina con la internación del paciente. Si uno asume que tenía una hepatopatía crónica a virus B y evoluciona desarrollando ascitis, encefalopatía e ictericia uno ya dispone del diagnóstico sindromático: se trata de una insuficiencia hepatocelular (IHC).

Ahora bien cuáles son las causas que pueden desencadenar una IHC en un paciente con una hepatopatía crónica compensada: 1) los hepatotóxicos, 2) trastornos vasculares anterogados (shock, oclusión de la arteria hepática), 3) trastornos vasculares retrógrados (oclusión de las venas suprahepáticas, taponamiento cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.), 4) hepatitis virales, 5) el hepatocarcinoma.

El hepatograma es típico de necrosis en la zona 3, como se ve con hepatotóxicos (alcohol), y trastornos vasculares post-hepáticos, pero la especificidad de los "patrones" es baja. El hemograma no nos muestra la anemia que cabría esperar en la cirrosis, cuando ocurre esto existe la sospecha de hepatocarcinoma si bien este síndrome para neoplásico es poco frecuente. Lo mismo vale para la hipercolesterolemia.

El estudio de coagulación evidencia aumento de PDF (consumo y disminución del clearance) caída de los factores de síntesis hepática y una tendencia a la caída del factor VII, lo cual es indicativo de pronostico pero no de etiología. La disfibrinogenemia si bien es relativamente frecuente en el hepatocarcinoma puede también verse en las cirrosis descompensadas y en las

hepatitis crónicas activas.

La alfa-fetoproteína puede aumentar a valores como los del paciente en la hepatitis crónicas activas sobre todo a virus B y obviamente en los hepatocarcinomas, aceptándose como valores diagnósticos de este ultimo cifras mayores o iguales a mil.

Los nódulos pulmonares pueden ser perfectamente causados por metastasis (MTS) o por bronconeumonías, aunque el cuadro clínico del paciente aleja la segunda posibilidad.

Me parece importante recalcar que el dato mas fuerte para sospechar un hepatocarcinoma es la presunción de hepatitis crónica a virus B desde los dieciseis años (es decir treinta años de evolución), dato mucho más significativo que la alfa-fetoproteína, la disfibrinogenemia y los nódulos pulmonares, de acuerdo a lo descrito por Beasley en China.

Respuesta a la segunda pregunta: insuficiencia hepatocelular desencadenada por hepatocarcinoma con compromiso de las venas suprahepáticas y/o centrolobulillares (necrosis en zona 3) y MTS pulmonares.

Mucho más aleatorio es contestar sobre una base racional las causas de muerte, podría tratarse de tromboembolismo pulmonar (TEP) o TVP, TEP por fraccionamiento del tumor, sangrado a la cavidad peritoneal, digestivo, MTS cerebral sangrante, etc. Por prevalencia elijo TEP.

Diagnostico final: hepatitis crónica a virus B, signos de cirrosis incipiente, hepatocarcinoma con invasión de venas, centrolobulillares y MTS pulmonares.

Causa final de muerte: Tromboembolismo de pulmón (?).

Dr. Hernán Michelangelo

Residente de 3º año del servicio de Clínica Médica

El paciente fue interpretado en la residencia como un hepatopatía crónica, pudiendo tratarse de una cirrosis o una hepatitis crónica en fase cirrótica. El pronostico del primero se funda en la

falla hepatocelular y en la hipertensión portal, mientras que la evolución de la hepatitis crónica funda su mala evolución en tres principales predictores: la ascitis, edad mayor a 40 años y sexo masculino.

En cuanto a su hepatopatía, debe tenerse en cuenta que se trata de una falla postnecrotica por virus B, pudiendo asociar su evolución con otros cocarcinogenos, como el alcohol favoreciendo así, la transformación neoplásica.

En cuanto a la coagulopatía presentada por el paciente al momento de su admisión, puede corresponderse con una disfibrinogenemia.

El paciente presentaba en su evolución una alfa-fetoproteína mayor a 700 mg/ml, lo cual sumado a la disfibrinogenemia y otros datos de menor sensibilidad como la hipoglucemia, la hipergammaglobulinemia, el dolor en cuadrante superior derecho, el HBsAg⁽⁺⁾ y las manifestaciones clínicas, si bien no tenemos una imagen de abdomen, pueden corresponderse con la presencia de un hepatoma.

El paciente se trataba de un obeso mórbido con habito sedentario, anticoagulado hasta hace 9 días y con asimetría de miembros, motivo por el cual debe plantearse la posibilidad de una enfermedad tromboembólica.

Como causas de muerte del paciente, la residencia planteó los siguientes diagnósticos:

- 1- Hepatocarcinoma, probablemente complicado con sangrado intra-tumoral y/o intra-peritoneal.
- 2- Hemorragia digestiva alta.
- 3- MTS pulmonares de un hepatocarcinoma.
- 4- Tromboembolismo pulmonar.

Discusion Patológica

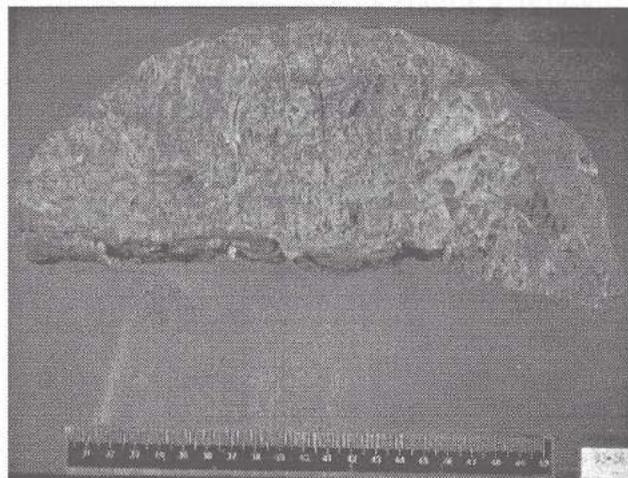
Dra. Vanesa Dorn

Residente de 3° año del servicio de Anatomía Patológica
Autopsia 93-36

Material Estudiado: Block Toraco -Abdominal

Los principales hallazgos de esta autopsia fueron a nivel del aparato digestivo donde se

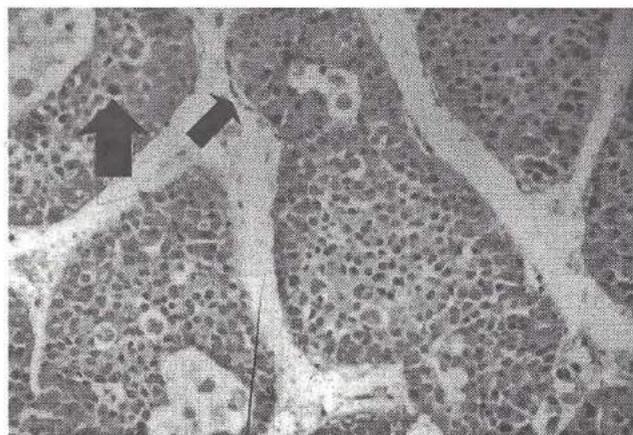
Foto 1: Macroscopía del hígado que presenta una superficie irregular de aspecto multinodular amarronado.



observó, un hígado aumentado de tamaño que media 36 x 23 x 11cm con un peso de 5217 grs., (foto 1) presentando una superficie irregular de aspecto multinodular amarronada. Estudiado en cortes paralelos el hígado se encontraba masivamente reemplazado por una masa tumoral heterogénea, amarronada verdosa de aspecto multinodular hallándose un nódulo de 5 cm. de diámetro amarillento, blando que histológicamente correspondía a tejido necrótico .

Los cortes histológicos revelaron una proliferación atípica compuesta por células de

Foto 2: Cortes histológicos del hígado con hematoxilina y eosina. Se observa una proliferación tumoral atípica compuesta por células de núcleos grandes hiper cromáticos y pleomórficos con aisladas mitosis (⬆). Se destaca el revestimiento endotelial de las trabéculas (⬆).



núcleos grandes, hipercromáticos y pleomórficos con regular número de mitosis (foto 2). El tumor adopta un patrón en cordones rodeados por células endoteliales, en otros sectores forma nidos, acinos, células en morulas, frecuentes acumulos de bilis intratumorales y embolizaciones linfáticas.

Se realizaron coloraciones especiales: PAS que mostró gránulos PAS (+) y Tricrómico de Masson que reveló septos fibrosos difusos rodeando nódulos tumorales.

Se realizaron las siguientes inmunomarcaciones: antígeno de superficie para hepatitis B (++) y antígeno core (++) tanto en las células tumorales como en los hepatocitos no tumorales. Con lo cual evidenciamos la presencia de una hepatitis a virus B - Grimelius (-) para descartar un tumor carcinoide ya que el tumor en sectores semejava al mismo - EMA (-)-Alfa feto proteína (+).

El parénquima remanente presentaba esbozo de formas nodulares con septos fibrosos y frecuentes áreas de necrosis.

Se hallaron embolizaciones tumorales en un vaso de un ganglio del hilio hepático, así como en vasos de la submucosa y serosa gástrica.

Ambos pulmones presentaban numerosos nodulillos amarillentos de localización subpleural e intraparenquimatosos que correspondían a mts. tumorales con iguales características histológicas al hallado en hígado. Las inmunomarcaciones realizadas mostraron iguales resultados.

Otros hallazgos fueron dilataciones varicosas en tercio inferior del esófago, un estómago muy dilatado con adelgazamiento de las paredes con importante contenido hemorrágico en su interior.

En yeyuno íleon se encontró un nódulo amarillento en la pared de 1,5 cm de diámetro correspondiente a páncreas ectópico.

A nivel cardiovascular se observó una fibrosis intersticial en ventrículo izquierdo con ateromatosis de la coronaria izquierda.

Bazo aumentado de tamaño con un peso de 840 grs., midiendo 21x13x9 cm. y marcada congestión del parénquima.

En el aparato genito-urinario se halló una leve hipertrofia prostática.

Diagnósticos finales:

- Hepatitis B.
- Hepatocarcinoma variedad acinar con metástasis en ambos pulmones, serosa gástrica y ganglio del hilio hepático.
- Páncreas aberrante en yeyuno íleon.
- Ateromatosis grado II de coronaria izquierda con esclerosis intersticial en V.I.
- Hipertrofia prostática leve.

IMPACTO DE LOS PROGRAMAS DE TRANSPLANTE (Tx) EN LA ACTIVIDAD TRANSFUSIONAL DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES (1948 -1995).

Nuñez F A, Bujas M A, Slepoy A S.

En los últimos años hemos asistido a un gran avance en la transplantología a nivel mundial y nuestro Hospital no ha permanecido al margen de estas técnicas innovadoras.

El Servicio de Hemoterapia e Inmunohematología ha acompañado y participado en la mayoría de estos proyectos, primero en la etapa experimental y luego en la práctica clínica. Ha adquirido experiencia y desarrollado programas que diversificaron la producción de componentes sanguíneos, y profundizaron los estudios inmunohematológicos; estas dos premisas son las claves que permitieron al servicio sostener estos avances.

En la Revista del Hospital Italiano ⁽⁵⁾, se encuentran los antecedentes transplantológicos del Hospital, en ese año se establecían las bases para el Tx hepático y se creaba el Comité de trasplantes.

En la actualidad se efectúan en el Hospital Tx de pulmón, cardíaco, cardiopulmonar, hepático, renal, óseo y renopancreático. Hay proyectos en el área de trasplante de médula ósea, trasplante intestinal y celular.

A los efectos de diagramar el historial transplantológico del Hospital Italiano revisamos la información de nuestros archivos y con el objetivo de que los datos referidos fueran los más precisos posible hemos complementado esta información con los datos facilitados por cada uno de los servicios involucrados. (Tabla 1)

Transplante óseo masivo (TOM)

Esta práctica tiene su antecedente más lejano en 1948, cuando se lleva a cabo el primer TOM a cargo de los Doctores Ottolenghi y Petrachi.

Se utilizó la técnica del Tx óseo alogénico masivo y congelado.

A partir de entonces y hasta la actualidad se han realizado 269 Tx, de los cuales fueron retransplantados (ReTx) 12 pacientes, todas las piezas provinieron de donantes cadavéricos. (Tabla 1)

Transplante renal adulto

La primera operación se llevó a cabo en nuestro Hospital por el Profesor Sir Roy Calne y el Dr. Loyudice en el año 1965.

En la actualidad se han realizado 123 Tx, de los cuales 6 fueron ReTx, los órganos transplantados eran 84 de donante vivo relacionado (DVR) y 39 cadavéricos (CADAV). (Tabla 1)

Transplante renal pediátrico.

Los antecedentes se remontan al año 1979, y desde ese momento se han realizado 142 Tx, de los cuales 6 fueron ReTx con las siguientes características 100 DVR y 42 CADAV. (Tabla 1)

Transplante de páncreas

A mediados de la década de los 60 se inicia el proyecto experimental del trasplante hepático en perros. Los resultados fueron publicados en la

Tabla 1: Historia transplantológica del Hospital Italiano de Bs. As. desde 1948 a mayo de 1995.

Tx	Total	Origen del Organo		ReTx
		DVR	CADAV	
Oseo masivo	269	0	269	12
Renal adulto	123	84	39	6
Renal pediátrico	142	100	42	6
Renopancreático	1	0	1	0
Pulmonar adulto*	7	0	7	0
Pulmonar pediátrico**	1	0	1	0
Cardíaco adulto	33	0	33	1
Cardiopulmonar adulto	3	0	3	0
Cardíaco pediátrico	23	0	23	1
Cardiopulmonar pediátrico	2	0	2	0
Hepático adulto***	60	0	60	3
Hepático pediátrico	58	11	47	6
TOTALES	722	195	527	35

*5 unilaterales y 2 bilaterales, **1 bilateral, ***1 heparrenal.

Revista de la Asociación Argentina de Cirugía en el año 1967 y en la Revista de la Academia Argentina de Cirugía en el año 1969. Los precursores de estas experiencias fueron los Dres. Loyudice F, Beveraggi E y Sívori J.

En octubre de 1994 se efectuó el primer trasplante de duodeno-pancreas y riñón combinados. (Tabla 1)

Trasplante de pulmón

Inicia su actividad en el año 1992, hasta el momento lleva realizados 8 Tx, 7 de ellos en adultos y el restante pediátrico, 5 unilaterales y 3 bilaterales. (Tabla 1)

Trasplante cardíaco

El primer Tx cardíaco se realiza en julio de 1988 totalizando a mayo de 1995 Tx 32 en adultos más 1 paciente que fue retransplantado. El trasplante cardíaco pediátrico inicia su actividad en 1990 y llevan realizados 23 Tx y 1 ReTx. (Tabla 1)

Trasplante cardiopulmonar

Se realizaron 3 Tx cardiopulmonares en adultos y 2 pediátricos. (Tabla 1)

Trasplante hepático:

En enero de 1988, se realiza el primer Tx Hepático.

Durante el período comprendido entre enero de 1988 y mayo de 1995 se realizaron un total de 118 Tx divididos de la siguiente manera: 60 Tx en adultos, con 3 ReTx y 58 Tx pediátricos con 6 ReTx.

Se realizaron 11 Tx con la técnica DVR, uno de los cuales debió ser retransplantado.

En 1993 se efectuó el primer trasplante combinado de hígado y riñón. (Tabla 1)

Hemoterapia y Tx de órganos sólidos

La participación hemoterapéutica se efectúa en las cuatro fases en que se dividen los procedimientos de trasplante:

a) *Experimental*: En este área debemos resaltar la gran experiencia adquirida en el campo del Tx hepático con la realización de 55 Tx en cerdos en el lapso de 2 años. Pudimos en este período poner en práctica diversas técnicas: evaluación veterinaria de los distintos ejemplares, realización de un banco de sangre animal con extracciones a aquellos más aptos, pruebas de compatibilidad PreTx, y hemodilución en los animales que luego serían donantes del órgano. Nos compenetramos en los tiempos de la ablación, conservación e injerto del órgano y participamos en la evolución posquirúrgica y discusión anatomoclínica de los distintos casos.

b) *Fase prequirúrgica*: De estudio y preparación del paciente para el Tx y sostén clínico hemoterapéutico. Se efectúa evaluación inmunohematológica, la cual nos permite planificar la estrategia transfuncional del paciente, de acuerdo a su estado inmunológico, parámetros hematológicos y de coagulación.

En esta fase se prevee el posible consumo de componentes sanguíneos, se planifican dadores y en el DVR se desarrolla el *programa de autotransfusión*.

Sobre 1900 pacientes evaluados para Tx, se efectuaron 722 Tx, el total de evaluaciones no se corresponde con el número de pacientes ingresados en lista de espera, puesto que muchos de ellos

pueden ser excluidos por los distintos servicios en otras fase de los estudios a los que son sometidos en la evaluación prequirúrgica.

En esta fase prequirúrgica, los pacientes pueden requerir asistencia hemoterapéutica e incluso procedimientos intervencionistas, como el recambio plasmático en el sostén de la insuficiencia hepática terminal, o en el coma hepático.

c) *Fase Quirúrgica propiamente dicha*: Sostén intraquirúrgico. Se inicia con la llegada del paciente al quirófano y de acuerdo a la historia clínica transfuncional y de los parámetros de coagulación obtenidos en el momento, se sostiene al paciente con los distintos componentes sanguíneos. Se requiere de múltiples estudios de coagulación que van determinando junto con las alternativas quirúrgicas el perfil del sostén, el que debe hacerse con los componentes específicos para el déficit demostrado, lo cual permite una terapia racional y de alta efectividad.

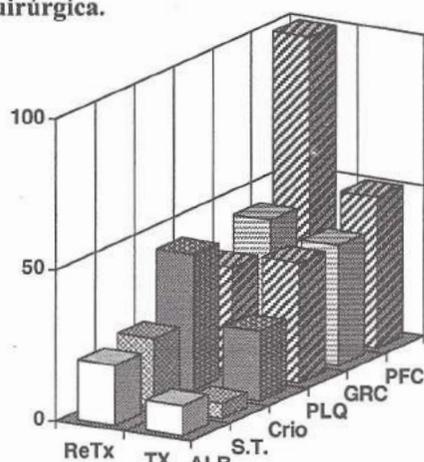
d) *Fase posquirúrgica*: Seguimiento y sostén del paciente hasta el alta y durante las eventuales reinternaciones. Se inicia con la llegada del paciente a la unidad de cuidados intensivos. El consumo de los distintos componentes depende de los parámetros con que el paciente evoluciona durante el período posquirúrgico inmediato y en los días siguientes.

Tabla 2: Consumo de hemocomponentes desde 1988 a mayo de 1995. Programa de Tx hepático. Total de Tx: 118.

	GRC	PFC	PLQ	CRIO	S.T.	ALB.	TOTAL	%
Prequirúrgico	231	451	42	46	22	568	1360	14,50%
Intraquirúrgico	556	891	270	408	37	63	2225	24,00%
Posquirúrgico	878	1375	943	387	78	2084	5745	61,50%
TOTALES	1665	2717	1255	841	137	2715	9330	100%

GRC: Glóbulos rojos concentrados; PFC: Plasma fresco congelado; PLQ: Concentrado de plaquetas; CRIO: Crioprecipitados; S.T.: Sangre total; ALB: Albumina

Figura 1: Componentes sanguíneos utilizados en 9 ReTx hepáticos vs. 9 Tx iniciales, en la fase intraquirúrgica.



GRC: Glóbulos rojos concentrados; PFC: Plasma fresco congelado; PLQ: Concentrado de plaquetas; CRIO: Crioprecipitados; S.T.: Sangre total; ALB: Albumina

Una vez que el paciente es dado de alta se prevee la posibilidad de reinternaciones que requieren sostén hemoterapéutico manteniendo una adecuada disponibilidad de sangre y componentes.

Un claro ejemplo del impacto que un programa de Tx ejerce sobre la actividad hemoterapéutica es el análisis del consumo total de componentes sanguíneos por parte del programa de Tx hepático (Tabla 2).

De la evaluación de este cuadro se desprende

que el 76% de la actividad de la medicina transfusional se realiza fuera del quirófano.

Dentro del 24% del consumo intraquirúrgico se destaca el hecho de los ReTx, donde el consumo se incrementa por encima del 39% (Figura 1).

Si analizamos en forma histórica la producción del Servicio de Hemoterapia en los últimos 22 años, surgen tres períodos claramente significativos.

Años 1972/82 en donde mas del 50% del sostén hemoterapéutico estaba brindado con unidades de sangre total. Años 1983/94 donde disminuye paulatinamente del 50% al 10%, mostrando ya en ese período un importante aumento de la complejidad en la actividad médica de nuestro hospital.

Años 1993/94 donde el 95% del sostén hemoterapéutico se efectuó con componentes sanguíneos, hasta llegar al año 1995 donde asciende al 97%, coincidiendo este período con el desarrollo máximo de los diferentes programas de Tx (Figura 3).

Este constante aumento de la complejidad y el número de actos transfusionales que los programas determinan esta asegurado por el máximo control serológico y tecnológico de cada una de las unidades transfundidas.

En el período comprendido entre los años

Figura 2: Transfusión de sangre y componentes. Hospital Italiano de Bs. As. 1972 - 1994.

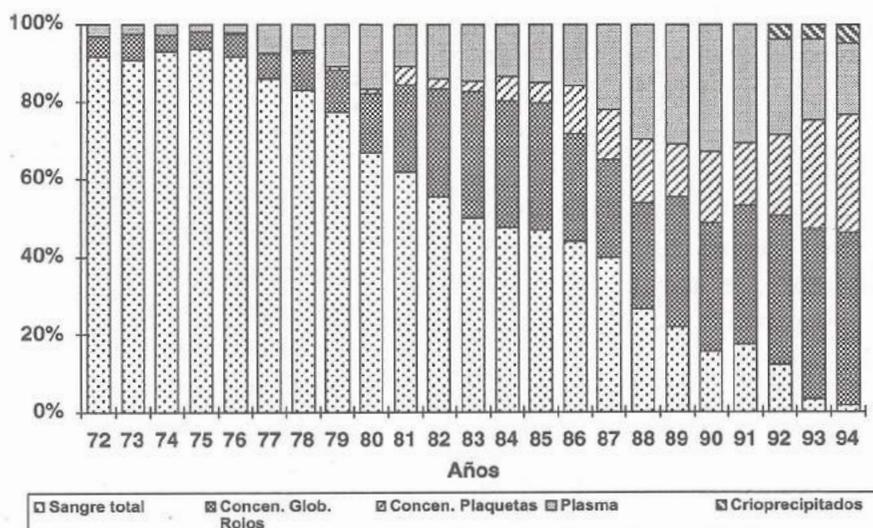
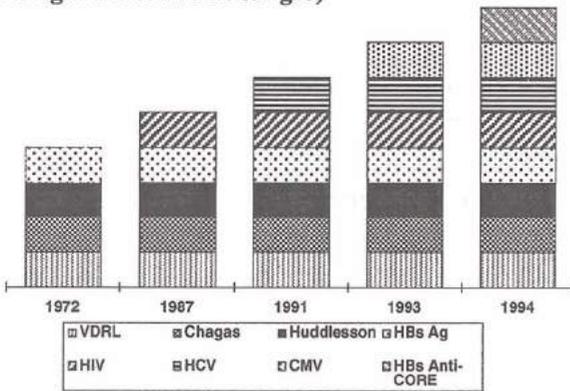


Figura 3: Incremento complejidad serológica.
(serología del banco de sangre)



1972 y 1986 los estudios serológicos se mantuvieron estables, reducidos a cuatro determinaciones (antígenos de superficie del virus B (HBs Ag), VDRL, Huddlesson y Chagas), a partir del año 1987 el número de estudios fue incrementándose hasta duplicarse en la actualidad virus de inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis C (HCV), Citomegalovirus (CMV) y anticuerpos Core del virus B (HBc Ac), constituyéndose el pilar fundamental de la seguridad para prevenir enfermedades transmisibles por sangre (Figura 3).

Comentario

La transplantología sólo puede ser posible si se convocan un sin número de voluntades, espíritu de lucha y verdadera conciencia de equipo multidisciplinario, todo esto se conjuga en el Hospital Italiano de Bs. As., lo que se ve reflejado en los 722 Tx realizados desde 1948 a mayo de 1995. Los programas continúan evolucionando en forma individual cada vez con más fuerza, promoviendo nuevos desafíos, a servicios como el de Medicina Transfusional.

Al respecto se han intentando distintas estrategias para poder hacer frente a los muy variados requerimientos que nos impone cada equipo de Tx (varios Tx distintos el mismo día), lo cual nos coloca frente a la necesidad imprevista de grandes cantidades de hemocompetentes.

Cubrir estos requerimientos implica la movilización de todo el plantel profesional, técnico

y administrativo, para conducir, asesorar y contener a la familia de los pacientes, en un esfuerzo mancomunado de promoción, difusión y obtención de donantes.

Bibliografía

1. Technical Manual American Association of Blood Bank, 11th. Bethesda M A. 1993.
2. Motschman T L, Taswell H F, Brechetz M E, Wiesner R H, Krom R A. Blood Bank Support of a Liver Transplantation Program. Mayo Clin Proc 1989; 64: 103-111
3. Motschman T L, Taswell H F, Brecher M E, et al. Intraoperative Blood Loss and Patient and Graft Survival in Orthopedic Liver Transplantation: Their Relationship to Clinical and Laboratory Data. Mayo Clin Proc 1989; 64: 346-355
4. Mollison P L, Englefreit C P, Contreras M, Blood Transfusion in Clinical Medicine. 9th. Oxford. Blackwell. Scientific Publications 1993.
5. Dos Ramos Farias E, Damia O, De Santibañes E, Ferraris J, Muscolo L. Transplante de órganos en el Hospital Italiano de Bs. As. Rev Hosp Ital de Bs As 1985; 5: 6-12.
6. Smith D (Jr), Dodd R. Transfusion Transmitted Infections Chicago. American Society of Clinical Pathologist, 1991.
7. Garner R, Silvergleid A. Autologous and Directed Blood Programs American Association Blood Bank, 1987.

Agradecimiento

Los autores agradecen a los diferentes integrantes de los grupos de transplante por la información brindada para la confección de esta comunicación

Tx Oseo jefe: Dr. Muscolo

Tx Renal (adultos) jefe: Dr. Algranati

Tx Renal (pediátrico) jefe: Dr. Ferraris

Tx Hepático jefe: Dr. De Santibañes

Tx Cardíaco (adultos) jefe: Dr. Navia

Tx Cardíaco (pediátrico) jefe: Dr. Vargas

Tx Pulmonar jefe : Dr. Vassallo

Tx Cardiopulmonar (adultos) jefe: Dr. Navia

Tx Cardiopulmonar (pediátrico) jefe: Dr. Vargas

Tx Reno-pancreático jefe: Dr. Argibay

LAS CELULAS NK Y SU ROL EN TRANSPLANTES

Danilo Verge

Las células natural killers (NK) o "asesinas naturales", son linfocitos granulares grandes CD3-, TCR-, que expresan los marcadores de superficie CD16 y CD56, y que median reacciones citolíticas sin restricción de MHC, es decir, no necesitan de la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en las células blanco para reconocerlas y producir su lisis. Existe cierto grado de heterogeneidad en la población de estas células de acuerdo a sus estadios de diferenciación o de activación. Las células NK se originan de precursores en la médula ósea, se distribuyen en sangre periférica y tejidos linfoides, y no recirculan por linfa. Poseen gránulos azurofílicos y una relación núcleo/citoplasma sustancialmente menor a la de los linfocitos B y T. Las funciones citolíticas de estas células han sido las más estudiadas, ya que son capaces de lisar tanto a distintos tipos de células tumorales como a células infectadas por virus, en lo que constituiría una "primera línea de defensa" del organismo. Las células NK también poseen un rol activo en el control de infecciones parasitarias, micóticas, y bacterianas, y son una importante fuente de interferón gamma (IFN G) y otras citokinas.

Entre los marcadores de superficie más destacados deben mencionarse a CD2, CD11b o CR3 (que participa en el proceso de opsonización), CD16 o FcGRIII (que media la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC)), CD18, CD56, y las unidades beta y gamma del receptor de interleuquina 2 (IL-2R), lo que condiciona la proliferación de la célula a la presencia de altas

concentraciones de IL-2 por la ausencia de la subunidad alfa de alta afinidad. El receptor NK (NKR) no ha sido caracterizado todavía, pero existen varias hipótesis sobre cómo la célula NK reconoce a la célula blanco o target. La hipótesis del receptor "no universal" señala la heterogeneidad intrínseca en la población de células NK, por lo que distintas poblaciones reconocerían distintas clases de moléculas. La hipótesis del receptor "universal", en cambio, indica que el receptor sería el mismo para todas las células NK y reconocerían una proteína o un hidrato de carbono expresado en las células neoplásicas o inducido a ser expresado en las células infectadas por virus. La teoría del "enmascaramiento" explica la observación de que la actividad lítica de la célula NK es inversamente proporcional a la densidad de MHC-I que exprese la célula target. Según esta teoría, la molécula de MHC-I "enmascararía" la molécula target, evitando así la lisis. Sin embargo, esto ha sido recientemente refutado por un estudio en el que se comprobó que la asociación de un péptido endógeno con la molécula de MHC-I es la que confiere protección a la célula target. Esto implica que debería haber múltiples NKR capaces de reconocer distintos complejos péptido-MHC-I. La falta de protección estaría dada por la interferencia en la formación de esos complejos en células infectadas por virus, o en la formación de complejos "extraños" en las células neoplásicas. Los mecanismos citotóxicos empleados por las células NK son similares a los observados en los linfocitos T CD8 citotóxicos (CTLs). Los gránulos azurófilos de las células NK contienen proteínas formadoras de poros, citotoxinas, serinas esterasas, etc., que actuarían produciendo un shock osmótico en la célula target y la fragmentación de su DNA. Por otra parte, las células NK inducirían la apoptosis de las células target.

Existe evidencia de que las células NK juegan un rol activo en la inmunología de los trasplantes. Si bien es mejor conocido el papel que desempeñan en los trasplantes de médula ósea, donde participan activamente del fenómeno (graft versus

host), distintos estudios e investigaciones señalan una creciente importancia de estas células en los rechazos de órganos sólidos. Las células NK poseen la capacidad de lisar células "extrañas" sin encuentro previo, y pueden adherirse al endotelio del órgano transplantado a través de CD2 y LFA-1, o a través de la unión por CD16 a la IgG "pegada" al endotelio. Hay reportes contradictorios sobre la capacidad de las células NK de migrar a través del endotelio, aunque estudios recientes parecerían demostrar que pueden hacerlo. De cualquier modo, las células NK exhiben citotoxicidad contra las células endoteliales a través de ADCC, y secretan IFN alfa y gamma, factor de necrosis tumoral (TNF), y IL-2, regulando la expresión de MHC-I y II en células contiguas y promoviendo la expansión clonal y la activación de células efectoras contra el injerto. En una experiencia dirigida a evaluar el rol de las células en la parte temprana del rechazo, un grupo de investigadores italianos perfundió un corazón de rata ex-vivo con linfocitos humanos, tomando muestras de sangre pre- y post-perfusión. El recuento de linfocitos de la muestra post-perfusión fue mucho menor comparado al de la muestra de pre-perfusión, obteniéndose una mayor reducción en la población NK (90%) que en la población de linfocitos T (30%). La adhesión de las células NK al endocardio de rata estaba mediada por CD16, aunque no exclusivamente, ya que también hubo adhesión a través de la integrina LFA-1, aunque en menor medida. Por inmunohistoquímica se observó un infiltrado de células NK en el miocardio, lo que podría explicarse por daño directo al endocardio mediado por las mismas células NK y por CTLs. Otro estudio también encontró que las células NK pueden migrar in vitro a través de monocapas de células endoteliales, y que la exposición de las células endoteliales a IL-1, TNF e IFN gamma aumentó la adhesión y la migración de las células NK, sugiriendo un mecanismo por el cual las NK pueden ser reclutadas bajo ciertas condiciones. También se informó que ratones beige (Be), deficientes en células NK, que recibieron xenotransplantes tuvieron una sobrevida del

injerto mayor que en ratones con una población normal de NK.

En resumen, si bien la evidencia disponible sobre el rol de las células NK en el rechazo de órganos se basa casi enteramente en experimentos con animales y en estudios de xenotransplantes, parece existir consenso en que estas células jugarían un papel importante, aunque mucho menor que el de los linfocitos T, en la destrucción del endotelio del órgano transplantado. Las investigaciones futuras deberían encaminarse a determinar con mayor precisión el rol de las células NK y su interacción con las otras células sanguíneas en alotransplantes con el fin de establecer su real importancia.

Bibliografía

1. Trinchieri G. Biology of natural killer cells. *Adv. Immunol* 1989;47:187-376.
2. O' Shea J, Ortaldo J R. The biology of natural killer cell. En Lewis C E, McGee J O D ed. NY Oxford University, 1992; 2 - 27.
3. Hoffman R A, et al. The contribution of natural killer cells to the allograft response. *Transplant Proc* 1988;20:186-188.
4. Inverardi L y Pardi R. Early events in cell mediated recognition of vascularized xenograft: operative interactions between selected lymphocyte subsets and natural antibodies. *Immunol Rev* 1994;141:71-93.



Instrucciones para Autores

Nexo Revista del HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires, publica trabajos relevantes a la medicina y áreas estrechamente relacionadas. Los artículos de investigación clínica, revisiones y actualizaciones podrán ser de autores pertenecientes y no pertenecientes al Hospital Italiano de Bs. As.

Estas indicaciones concuerdan con el: "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (El documento completo fue publicado en *N Engl J Med* 1991; 324: 424-28).

Todos los trabajos se presentarán mecanografiados, en hojas de tamaño carta y en un diskette con el texto del trabajo generado por un procesador de textos. Los mismos deberán ser enviados con una carta de presentación adjunta dirigida a: Editor Director Dr.: Carlos Fustiñana, Biblioteca Central, Gascón 450 (1181) Cap. Fed.. Esta deberá indicar en qué sección de la revista desean que sea publicado el artículo, el nombre, la dirección postal, número de teléfono y fax del autor responsable. Dicha carta deberá estar firmada por todos los autores.

Los trabajos serán sometidos, antes de su publicación, a revisión editorial y/o revisión por pares (peer review). Se considerarán para su publicación las siguientes categorías:

A) TRABAJOS ORIGINALES: Son comunicaciones de trabajos originales. Estos, en principio, no deben haber sido publicados (excepto como resúmenes de presentación en congreso) ni estar considerados para publicación en otra revista. En caso de que parte o todo el trabajo haya sido previamente publicado, junto con la copia presentada, deberá enviarse una copia de la publicación.

Los trabajos originales deberán mantener el siguiente ordenamiento:

1. **Página Inicial:** incluirá el título del trabajo; y en caso de que el título posea más de cuatro (4) palabras un título abreviado de no más de cuatro (4) palabras para las cabeceras de las páginas; apellido e iniciales del autor (es), cargo académico, servicio e institución a la que pertenecen, institución en la que se realizó el trabajo; nombre y dirección del autor a quien se debe enviar la correspondencia y solicitud de separatas.

2. **Resúmenes:** en español e inglés. Acompañarán al trabajo por separado y no deberán exceder las 250 palabras. Deberán mantener el siguiente ordenamiento: Introducción/Objetivo, Material y Métodos, Resultados, Conclusiones. Al pie de cada resumen deberán figurar 3 a 10 palabras claves que son terminos esenciales dentro del artículo que se destinan a emplearse como coordenadas de búsqueda bibliográfica y para la elaboración de los índices de las propias revistas.

3. **Texto:** será redactado de acuerdo con la siguiente secuencia: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión. Se deberán utilizar las unidades de medidas convencionales. Para las drogas se deberán utilizar los nombres genéricos. Las abreviaturas deben definirse la primera vez que se mencionan.

4. **Agradecimientos:** cuando se lo considere necesario y en relación a personas y/o instituciones

5. **Referencias:** deberá contener únicamente las citas del

texto e irán numeradas correlativamente de acuerdo con su orden de aparición en aquél. Las referencias a comunicaciones personales y otros datos no publicados deben colocarse entre paréntesis () en el texto (no en las referencias). Figurarán los apellidos y las iniciales de todos los autores (si son hasta seis), sin puntos, separados unos de otros por comas. Si son más de seis indicar los tres primeros y agregar "et al."; la lista de autores finalizará con punto (.). A continuación se escribirá el título completo del trabajo, separado por un punto (.) del nombre abreviado según el Index Medicus de la Revista en el que se encuentra publicado el trabajo y año de aparición en aquella, seguido por punto y coma (;). Volumen en números arábigos seguido por dos puntos (:) y números de la página inicial y final, separados por un guión (-). Tratándose de libros la secuencia será: Apellido e inicial(es) de los nombres de los autores (no utilizar puntos en las abreviaturas y separar uno del otro por coma), punto (.). Título del libro, punto (.). Número de la edición si no es la primera y ciudad en la que fue publicado (si se menciona más de una colocar la primera) dos puntos (:). Nombre de la editorial, coma (,). Año de la publicación, dos puntos (:). Número del Volumen (si hay más de uno) precedido de la abreviatura "vol.", punto y coma (;); Número de las páginas inicial y final separadas por un guión, si la cita se refiere en forma particular a una sección o capítulo del libro.

6. **Material Gráfico:** los gráficos, tablas, fotos y figuras irán numerados correlativamente por orden de aparición en el texto y se realizarán en hojas por separado de tamaño carta e impresión de calidad láser o similar. Estos deberán llevar un título y leyenda; (las abreviaturas utilizadas deberán aclararse en la leyenda) en hoja separada. Las fotos de observaciones microscópicas llevarán el número de ampliación efectuada y una flecha que indique la orientación (ej.: arriba); para aquellas fotos que hayan sido modificadas de alguna manera con respecto a el original deberá incluirse la foto original y una breve explicación de la modificación realizada.

7. **Tablas:** las tablas deberán estar numeradas según el orden en que son citadas en el texto. Cada tabla deberá presentarse en una hoja separada, constará de un título y si se utilizan abreviaturas deberán definirse en una nota al pie de la tabla.

B) TRABAJOS DE ACTUALIZACION Y REVISION: son revisiones detalladas y críticas de temas relevantes.

C) CARTAS A EL EDITOR: estarán referidas a los artículos publicados, comunicaciones breves de casos clínicos o cualquier otro tópico de interés general médico, incluyendo sugerencias y críticas.

Deben prepararse de la misma forma que los trabajos, procurando que la extensión no exceda las 500 palabras, podrán adjuntarse una tabla y una figura. Deberán incluirse las referencias que no excederán de diez.

D) EDITORIALES: aunque generalmente serán solicitadas, se invita a los autores a discutir posibles tópicos con el editor

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los trabajos corresponde exclusivamente a los autores. No se devuelven los originales una vez publicados.

El Departamento de Docencia e Investigación Informa
CURSOS DESDE OCTUBRE 1995

Avanzado de Arancelamiento y Facturación

Servicio: FEIAS

Desde: 13-11 -95 hasta: 18-11-95

Profesional a cargo: Lic. Dominguez

Inscripción: Secretaria DDI

A.I.T.P. (Atención Inicial en Trauma Pediátrico)

Servicio: Cirugía Pediátrica

Desde: 24-11-95 hasta: 25-11-95

Profesionales a cargo: Dr. Iñon

Inscripción: Secretaria del DDI

Básico de Arancelamiento y Facturación de Prestaciones Asistenciales

Servicio: FEIAS

Desde: 09-10-95 hasta: 11-10-95

Profesional a cargo: Lic. Franco

Inscripción: Secretaria DDI

Competitividad en los Sistemas de Salud

Servicio: FEIAS

Desde: 23-10-95 hasta: 20-11-95

Profesionales a cargo: Dr.: Izquierdo Ing. Kuperman

Inscripción: Secretaria del DDI

Jornadas de Hematología y Oncología Pediátrica (para médicos)

Servicio: Hematología y Oncología Pediátrica

Desde: 16-10-95 hasta: 17-10-95

Profesional a cargo: Dr. Dibar y Dra. Makiya

Inscripción: Secretaria del DDI

Jornadas de Enfermería en Oncología Pediátrica

Servicio: Hematología y Oncología Pediátrica

Desde: 18-10-95 hasta: 20-10-95

Profesional a cargo: Dr. Dibar y Dra. Makiya

Inscripción: Secretaria del DDI

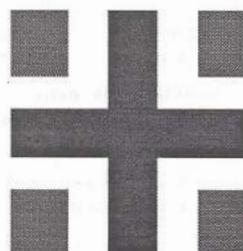
Urología '95

Servicio: Urología

Desde: 09-11-95 hasta: 11-11-95

Profesional a cargo: Dr. Schappapietra

Inscripción: Secretaria del DDI



Novasone*

Furoato de mometasona

CREMA-LOCION



CORTICOIDE TOPICO IDEAL

- Eficacia superior a los corticoides de uso común.
- Más rápido alivio de los síntomas.
- Mayor seguridad sistémica y local en todas las edades.
- Conveniente en áreas sensibles o extensas y terapias prolongadas.
- Unica aplicación diaria.

INDICACIONES:

Dermatitis (Eczema):

De contacto

Atópica

Seborreica

Afecciones Pruriginosas

Psoriasis



PRESENTACIONES:

NOVASONE Crema: pomos con 15 y 30 g.

NOVASONE Loción: frasco con 30 ml.



Para mayor información dirigirse a:
Departamento Médico Laboratorios ESSEX
Teléfono: 796-5111

LABORATORIOS
ESSEX
DIVISION DE SCHERING-PLOUGH S.A.
AV. SAN MARTIN 1750 - (1602) FLORIDA PCIA. BS. AS.

1 vez al día... Actúa las 24 horas del día

NOVACEF®

Cefixima



EN
BRONQUITIS
OTITIS MEDIA
AMIGDALITIS
FARINGITIS
CISTITIS
24 HORAS
DE POTENCIA

PRESENTACION: NOVACEF comprimidos recubiertos:
Envases con 4 y 8 comprimidos ranurados conteniendo 400 mg.
NOVACEF polvo para preparar suspensión oral:
Envase conteniendo polvo para reconstituir 30 ml y dosificador.
Envase conteniendo polvo para reconstituir 60 ml y dosificador.

 **Fujisawa**

Elaborado bajo licencia de
Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japón

Gador 
Al Cuidado de la Vida