

TRANSFERENCIA NUCLEAR Y CLONACION

Las tecnologías de transferencia nuclear y de clonación tienen un inmenso potencial para interrogantes científicos básicos, como así también para aplicaciones prácticas en la medicina tanto humana como veterinaria. Son varias las técnicas de aplicación posible para la clonación y la transferencia nuclear. Una de ellas consiste en lograr la desdiferenciación de células somáticas, y su posterior diferenciación como células embrionarias. Esta técnica, por el momento, sólo se había podido lograr en vegetales. Otra posibilidad, teórica, consiste en inducir sucesivos ciclos de mitosis en un embrión sin permitir su diferenciación para obtener suficiente número de células para producir múltiples embriones.

En la ganadería se aplica la bisección para dividir embriones de animales valiosos y así aumentar el rendimiento de crías nacidas por transferencia embrionaria a vientres de escaso valor genético¹. De cada embrión pueden lograrse hasta un máximo de cuatro individuos, dado que este es el límite mínimo de masa celular requerida para formar un blastocisto competente. Un procedimiento de este tipo fue aplicado por Stillman y Hill² a embriones humanos inviables, lográndose desarrollar pares de embriones que obviamente no fueron transferidos pues procedían de fertilizaciones polispérmicas.

Finalmente deben tenerse en cuenta las técnicas basadas en la transferencia de núcleos a ovocitos previamente enucleados. El origen de los núcleos a transferir puede ser las células de un embrión, aunque también podría ser de líneas celulares originadas por el cultivo de la masa celular interna de blastocistos, de núcleos de líneas germinales diploides, o de células somáticas. El ovocito receptor del núcleo transferido cumple diversas funciones, entre ellas las de desdiferenciación y reprogramación del núcleo, también contribuye con sus organelas y principalmente sus mitocondrias al futuro organismo. Además provee la masa citoplasmática requerida para los ciclos de división necesarios para alcanzar el número de células que forman un blastocisto viable.

El trasplante de núcleos originados en células embrionarias se viene realizando desde hace tiempo. Utilizando ovocitos de un anfibio, *Xenopus laevis*, Briggs y King³ demostraron que los núcleos de células en estadio de preblástula podían tomar el comando del desarrollo de ovocitos enucleados. Poco tiempo después se logró obtener adultos por trasplante nuclear en *Xenopus*⁴ y *Rana pipiens*⁵. En 1981, Illmensee y Hoppe⁶ publicaron la aplicación exitosa de la técnica en ratón, pero sus resultados no pudieron ser reproducidos. Sin embargo, en otras especies de mamíferos la técnica desarrollada con batracios fue utilizada con éxito lográndose el nacimiento de ovejas⁷, bovinos⁸, conejos⁹, y cerdos¹⁰.

Sólo recientemente Ian Wilmut et al¹¹ lograron producir un animal a través de la transferencia de núcleos de tejidos adultos. Según estos autores la clave del éxito de sus experimentos posiblemente se debió a la inducción de un estado de reposo en las células utilizadas como donantes de núcleos, lo cual se logró eliminando el suero del medio de cultivo. El desarrollo temprano del embrión es controlado por ARN y proteínas que son producidos por el ovocito sin fertilizar cuando aún se encuentra en el ovario. En un estadio determinado del desarrollo del embrión, que varía según la especie, estos productos son destruidos y otros nuevos, codificados por el genoma del embrión, toman el control del desarrollo. Las células somáticas tienen su genoma en actividad, y cuando uno de estos núcleos es transferido a un ovocito enucleado las posibilidades de desarrollo dependen al parecer de que este núcleo pueda detener su actividad para luego reiniciarla cuando corresponda. Los núcleos de las células embrionarias tendrían más plasticidad para adaptarse a esta reprogramación. En cambio, las células somáticas requerirían ser llevadas a un estado de aquiescencia, en el que sus núcleos estarían relativamente inactivos, facilitando su reprogramación. Ejemplos específicos de reprogramación han sido descriptos en anfibios, así por ejemplo las células embrionarias que darán lugar al tejido muscular: ya en el estadio de gástrula producen actina, una proteína específica. Si se transfieren núcleos de estas células a ovocitos enucleados la síntesis de ARN específico de actina cesa; cuando el nuevo embrión llega al estadio de gástrula la síntesis de actina se reinicia, pero sólo en aquellas células que luego darán tejido muscular¹².

Como consecuencia de lo logrado por Wilmut et al. debemos ahora enfrentarnos con el hecho de que, *a priori*, no existen razones para suponer que los resultados de transferencia nuclear obtenidos en ovinos no puedan extenderse a otras especies de mamíferos, incluyendo el hombre. Esta posibilidad no debe horrorizarnos, sino más bien llevarnos a reflexionar sobre cuáles pueden ser las justificaciones médicas y científicas para la posible aplicación del trasplante nuclear en humanos, y cuáles serían los beneficios y las consecuencias.

Una aplicación a considerar sería la creación de líneas celulares inmunocompatibles no diferenciadas. Si de alguna manera lográramos orientar la diferenciación, podrían generarse tejidos con gran valor para la realización de trasplantes. De esta forma puede imaginarse que cada individuo podría contar con una reserva propia de células terapéuticas, las cuales podrían generar piel, células de la sangre y probablemente tejido neuronal. Esto podría tener aplicaciones prácticas en reparación de heridas y quemaduras, trasplantes de médula ósea en casos de leucemia y otros tipos de cáncer, y utilidad en enfermedades degenerativas como el mal de Parkinson. Un escollo que debería superarse sería la posible existencia de antígenos de histocompatibilidad codificados por ADN mitocondrial, que en este caso corresponderían a la donante del ovocito.

Mediante el trasplante nuclear, sería teóricamente viable evitar la transmisión vertical de enfermedades de origen mitocondrial al transferir núcleos de embriones con esos defectos a ovocitos enucleados donados por mujeres sanas. Otra área de aplicación hipotética para esa tecnología sería la de resolver problemas reproductivos en individuos azoospermicos absolutos. Si bien en este campo se ha progresado a tal punto desde la implementación de la ICSI¹³ que actualmente resulta posible obtener embarazos aun con espermátides redondas¹⁴, existen aún casos en los cuales la única forma de lograr un embarazo sería mediante la inseminación heteróloga. Aplicando la técnica de Wilmut a humanos sería teóricamente posible lograr un descendiente genético del padre, para el cual la eventual madre contribuiría con el citoplasma ovocitario, incluyendo el genoma mitocondrial y la gestación. Si tenemos en cuenta que técnicas como la donación de semen o de ovocitos han tenido amplia utilización y aceptación social, en principio podría pensarse que el uso de la clonación tal vez resultaría aceptable en el futuro como una variante más de la fertilización asistida destinada a combatir algunos tipos de esterilidad.

Sin embargo, antes de que esto llegara a concretarse debería superarse la barrera que representa el rechazo social generalizado que actualmente inspiran estas técnicas. El mismo probablemente se deba en parte a que diverge sensiblemente del concepto de reproducción sexual al cual estamos acostumbrados. Además está alimentado por la confusión que existe entre lo científicamente realizable y las fantasías novelescas.

Si consideramos que la personalidad de un individuo dista de estar determinada exclusivamente por su genoma, sino que también su familia, y el ambiente social, tendrán una influencia fundamental sobre su desarrollo, no es difícil intuir que dos clones humanos separados por décadas en su nacimiento van a ser sensiblemente diferentes.

Finalmente debe tenerse presente que para lograr el nacimiento de la oveja Dolly, se realizaron más de ochocientas fusiones, de las cuales se obtuvieron unos 270 embriones y tan solo una preñez viable¹¹. Aún no se conocen aspectos básicos acerca del futuro desarrollo y fertilidad de Dolly. Ante el bajo grado de eficiencia del procedimiento, y los escasos conocimientos disponibles sobre sus consecuencias a largo plazo, resulta obvio que no están dadas las condiciones para considerar la transferencia nuclear en humanos más allá de lo hipotético.

Carlos J. Quintans, R. Sergio Pasqualini

HALITUS, Instituto Médico, M. T. Alvear 2084, 1122 Buenos Aires

1. Biggers JD. The potencial use of artificially produced monozygotic twins for comparative experiments. *Theriogenology* 186; 26: 1-25.
2. Kolberg R. Human embryo cloning reported. *Science* 1993; 262: 652-3.
3. Briggs R, King TJ. Transplantation of living cell nuclei from blastula cells into enucleated frog's eggs. *Proc Natl Acad Sci.* 1952; 38: 455-63.
4. Fischberg M., Gurdon JB, Elsdale TR. Nuclear transplantation in *Xenopus laevis*. *Nature* 1958; 181: 424.
5. McKinnell RG. Intraspecific nuclear transplantation in frogs. *J Heredity* 1962; 53: 199-207.

6. Illmensee K, Hoppe P. Nuclear transplantation in *Mus musculus*: Developmental potential of nuclei from preimplantation embryos. *Cell* 1981; 23: 9-19.
7. Willadsen SM. Nuclear transplantation in sheep embryos. *Nature* 1986; 320: 63-5.
8. Prather RS., Barnes FL, First NL. Multiplication of bovine embryos. *Biol Reprod* 1986; Suppl 34: 192.
9. Stice SL, Robl JM. Nuclear reprogramming in nuclear transplant rabbit embryos. *Biol Reprod* 1988; 39: 657-64.
10. Prather RS., Sims MM, First NL. Nuclear transplantation in early porcine embryos. *Biol Reprod* 1989; 41: 414-8.
11. Wilmut I, Schnieke AK, McWhir J, Kind AJ, Campbell KHS. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997; 385: 800-3.
12. Gurdon JB, Brennan S, Fairman S, Mohun JT. Transcription of muscle specific actin genes in early *Xenopus* development: Nuclear transplantation and cell dissociation. *Cell* 1984; 38: 691-700.
13. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghmen A. Pregnancy after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-8.
14. Fishel S, Aslam I, Tesarik J. Spermatid conception: a stage too early, or a time too soon? *Hum Reprod* 1996; 11: 1371-5.

- - -

A new scientific truth does not triumph by convincing its opponents and making them see the light, but rather because its opponents eventually die, and a new generation grows up that is familiar with it.

Un nuevo hecho científico no triunfa convenciendo a sus oponentes y haciéndoles ver la luz, sino porque sus oponentes eventualmente mueren, y la nueva generación surge ya familiarizada con ese descubrimiento.

Max Planck (1858-1947)

Scientific Autobiography (tr. by Frank Gaynor)

TIMECTOMÍA Y MIASTENIA GRAVIS

En 1987, Grob et al¹ realizan una extensa revisión del tratamiento de Miastenia Gravis (MG) en una publicación hoy clásica. Se destacan allí los datos de mortalidad a través del tiempo, que demuestran un desarrollo sostenido en el conocimiento y control de esta enfermedad. En efecto, hasta 1957 la mortalidad era del 31%; desde 1958 a 1965, cae a un 14% y entre 1985 y 1987 a una cifra inferior al 7%.

Los fármacos colinérgicos anticolinesterásicos se utilizan desde 1934, cuando Walker propone el uso de la fisostigmina: a partir de allí se inicia el desarrollo de la terapéutica en base a los anticolinesterásicos que siguen siendo hoy pilares del tratamiento sintomático de la MG. La indicación de la timectomía como tratamiento de la MG data de 1939. Sin embargo, el uso es restringido a la posibilidad del diagnóstico de timoma y a la evolución progresiva de la enfermedad, siendo un severo condicionante el compromiso respiratorio. La mejoría en la evolución y la disminución de la mortalidad, se deben en cambio a otros factores relevantes. El gran desarrollo de las técnicas de cuidado intensivo y asistencia respiratoria mecánica que se produce especialmente en la década del 60 permite a los pacientes miasténicos superar intercorrencias productoras o agravantes de su incapacidad ventilatoria (en especial infecciones) otrora capaces de causarles la muerte.

Pero es el descubrimiento de los anticuerpos anti-neurorreceptor colinérgico, y por ende del carácter inmunológico de la MG el que abrió paso a los más recientes avances en el tratamiento médico a través de la inmunosupresión especialmente con corticosteroides, y en menor proporción, con la azatioprina y la ciclosporina. En los episodios agudos, la remoción de anticuerpos mediante plasmaféresis y la inmunoglobulina ofrecen una alternativa terapéutica de corto plazo, que permite superar las crisis miasténicas con un tratamiento de efecto rápido y bajo riesgo.

Sin embargo, estos avances no parecen en modo alguno desplazar la timectomía (T) de las indicaciones terapéuticas de la MG; antes bien parecen haber extendido su aplicación. En efecto, los pacientes con síntomas controlados adecuadamente por el tratamiento médico, toleran sensiblemente mejor la resección del timo, beneficiándose con ella a mediano y largo plazo, como se menciona en el artículo de Rabinstein et al. en el número anterior de Medicina². Estos autores refieren una remisión completa persistente en el 60% de los pacientes operados no timomatosos. Para Bachman,³ es necesario distinguir en esta evolución el posible efecto del tratamiento inmunodepresor, frecuentemente asociado a la cirugía en algún momento de la evolución del paciente. Por ello rescata los datos de la Clínica Mayo en una extensa revisión de 1976, época que podríamos llamar preinmunológica: allí, la remisión completa alcanza a un 35%, pero se asocia a otro 50% de pacientes con mejoría evidente y menor consumo de fármacos. La plasmaféresis, por otra parte, también contribuye en el corto plazo para mejorar la aptitud quirúrgica de los pacientes sometidos a T. Este concepto es muy relevante para algunos autores, que prefieren no utilizar inmunodepresión en los pacientes que se someten a T por considerar que contribuye al desarrollo de infecciones perioperatorias³.

Además, también en el terreno de la técnica quirúrgica se han producido avances significativos, como veremos más adelante, al punto tal que para las últimas series publicadas, entre las que se incluye el artículo antes mencionado, la mortalidad de la timectomía *per se* llega al 0%^{2, 4, 5, 6}.

Los mecanismos por los cuales la T produce mejoría en los pacientes con MG no se encuentran aún totalmente esclarecidos. Si bien hay por lo general una caída detectable en el nivel de anticuerpos, también puede observarse mejoría antes que esto se detecte, presuponiendo otros mecanismos inmunológicos. Bachman² propone en una interesante revisión publicada en 1994 tres posibles mecanismos: 1) dado que algunos trabajos proponen la participación de las células mioides del timo en el estímulo antigénico desencadenante del proceso de autoagresión, parece lógico deducir que la eliminación de una prioritaria fuente antigénica determine la caída del nivel de anticuerpos (Ac); 2) los linfocitos B del timo producen en los pacientes miasténicos Ac anti-receptor de acetilcolina. Si

bien la producción se opera también en otras áreas, la timectomía reduciría el pool de linfocitos productores de Ac; 3) la timectomía podría corregir, en cierto modo, un defecto preexistente en la inmunorregulación.

Parece haber amplia coincidencia en que los mejores resultados clínicos de la timectomía se obtienen al extirpar timos hiperplásicos, siendo significativamente menor la efectividad terapéutica cuando se extirpan timomas^{2, 6, 7}. Los trabajos más recientes, que con mejores chances y seguridad quirúrgica incluyen pacientes con formas menos graves de MG, parecen coincidir con los autores argentinos en que el menor tiempo de evolución antes de la T es factor predictor de mejor evolución a largo plazo. El beneficio de la timectomía llega a configurar una remisión clínica completa en entre un 35 y un 60% de los pacientes con formas generalizadas e hiperplasia tímica. La proporción de remisiones es menor en los timomas, pero el tratamiento quirúrgico de los mismos es mandatorio ante la posibilidad de su potencial malignidad. En otro grupo de pacientes, la mejoría es incompleta pero significativa, reduciendo sensiblemente el uso de fármacos. Si bien la timectomía es especialmente útil en pacientes menores de 60 años con formas generalizadas de la enfermedad, existen publicaciones de éxito en pacientes ancianos⁸ y numerosos centros han operado con resultado satisfactorio pacientes con formas oculares⁵. Pero la baja mortalidad de la T y los beneficios comentados no siempre se ven reflejados en sus indicaciones: si bien pareciera lógico realizarla por lo menos toda vez que pacientes con MG presentan agrandamiento difuso o localizado de la glándula, sea para intentar el tratamiento curativo de la MG como para eliminar un tumor potencialmente maligno, en numerosas publicaciones se propone la realización de la timectomía sólo en las formas generalizadas de la enfermedad o frente a la existencia de timomas.

El diagnóstico previo de la existencia de timoma como condición para la cirugía es otro problema a considerar, ya que aún no se ha establecido con exactitud un método de certeza. En efecto, por un lado encontramos series en que la TAC no detectó el 13,8% de los timomas⁹; para Nicolau y cols⁶ 10 sobre 26 timos considerados normales por TAC presentaron hiperplasia linfóidea en la cirugía o la biopsia; y 5 de 12 pacientes con diagnóstico de timoma en la TAC presentaban en realidad hiperplasia (los otros 7 eran realmente timomas). Rey et al¹⁰ en 1995 encuentran una concordancia entre la TAC y la anatomía patológica sólo en el 60% de los pacientes miasténicos, sobre un total de 51 casos, incluyendo algunos "falsos negativos". Estos autores proponen como método de elección la neumomediastinografía con tomografía lineal, a la que atribuyen una concordancia de 95% sobre 60 pacientes, sin falsos negativos que hubieren significado descartar el tratamiento quirúrgico. La resonancia magnética ha sido postulada también con resultados satisfactorios¹¹.

Otro interesante avance en el desarrollo del tratamiento quirúrgico es el advenimiento de la videotoracoscopia^{4, 13}. Esta técnica no sólo se presenta como ampliamente satisfactoria en cuanto a los resultados quirúrgicos a corto y mediano plazo (su "juventud" requiere aún seguimientos a largo plazo), sino que permite internaciones más breves, mejores posoperatorios y menor efecto deletéreo sobre la capacidad ventilatoria. Recientemente, Mineo¹³ introduce una variante que parece acortar aún más el tiempo quirúrgico y facilitar la técnica al realizar un neumomediastino en el pre-operatorio inmediato. De todos modos, es necesario tener en cuenta que la posibilidad de recidivas a largo plazo se relaciona con presencia de tejido tímico remanente en el acto quirúrgico, lo que condiciona cierta desconfianza en algunos cirujanos con experiencia en el tema¹⁴.

En fin, si se piensa que se cuenta con un tratamiento quirúrgico que puede producir hasta un 60% de remisiones completas, asociado o no a los tratamientos inmunológicos o hasta un 90% de mejoría; que en manos experimentadas tiene una mortalidad perioperatoria cero; que el desarrollo de las técnicas videotoracoscópicas puede reducir los padecimientos y tiempos de recuperación postquirúrgica, y aunque las técnicas de diagnóstico por imágenes no parecen ofrecer una seguridad total de la no-existencia de hiperplasia tímica o timomas, parece lógico esperar que en el futuro la decisión se invierta, debiendo decidir qué pacientes miasténicos NO deberán ser operados.

Finalizo con la recomendación de Bachman³ que la timectomía en los miasténicos debe ser realizada en centros con experiencia en el manejo clínico e intensivo de estos pacientes.

Daniel A. Manigot

Clínica Modelo Morón,
R. O. Uruguay 232, 1708 Morón

1. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann NY Acad Sci*, 1987; 505: 472-99.
2. Rabinstein A, Caeiro E(h), Navarro R, Babini D, Caeiro P, Combes A, Palacio S, Caeiro T. Supervivencia en pacientes con miastenia gravis después de la timectomía *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 131-8.
3. Bachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-1810.
4. Mack MJ, Landreneau RJ, Yim A, Hazelrigg SR, Cstrugg GR. Results of video-assisted thymectomy in patients with Myasthenia Gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1352-9.
5. Nakamura H, Taniguchi Y, Yoshimasha S, Yoshiyuki T, Kiyosuke Y, Mikihiisa F, et al. Delayed remission after thymectomy for Myasthenia Gravis of the purely ocular type. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 371-5.
6. Nicolau S, Muller NL, Li D K, Oger JJ. Thymus in Myasthenia Gravis: Comparison of CT and pathologic findings and clinical outcome after thymectomy. *Radiology* 1996; 201: 471-4.
7. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, De Montpreville V, Levi JF. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 379-4.
8. Mukaida T, Aoe M, Date H, Moriyama S, Ando A, Shimizu N. A case of thymoma in an elderly patient associated with Myasthenia Gravis. *Kyobu Geka* 1996; 49: 274-7.
9. Adamek S, Schutzner J, Seidl Z, Smat V, Pit'ha J. Correlation of computed tomography findings with surgical findings in patients with myasthenia gravis. *Rozhl Chir* 1996; 75: 237-9.
10. Rey RD, Buzzi A, Astudillo MA, Díaz G, Losavio A, Muchnik S, et al. Diagnóstico y tratamiento de la Myasthenia Gravis. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 11-20.
11. Tregnaghi A, De Candia A, Calderone M, Talenti E, Sartori V, Bonifatti DM, et al. Imaging of the thymus gland in Myasthenia Gravis (computerized tomography and magnetic resonance) *Radiol Med Torino* 1995; 90: 404-9.
12. Yim AP, Kay RL, Ho JK. Video assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1995; 108: 1440-3.
13. Mineo TC, Pompeo E, Ambrogi V, Sabato AF, Bernardi G, Casciani CU. Adjuvant pneumomediastinum in thoracoscopic thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1210-2.
14. D'Andrea V, Biancari F, De Antoni E. Video assisted thoracoscopic thymectomy vs "maximal" thymectomy for myasthenia gravis. *Chest* 1996; 110: 864-5.

- - -

So much of the diagnostic process is now done through technological procedures that the doctor has lost some of his apparent omniscience, prestige and mystique.

Actualmente el proceso diagnóstico es efectuado en tal medida por procedimientos tecnológicos que el médico ha perdido parte de su aparente omniscencia, prestigio y mística.

James Howard Means (1885-1967)

EJERCICIO Y MUERTE SÚBITA ¿ES POSIBLE SU PREVENCIÓN?

Todos los involucrados en la medicina conocemos algún caso de muerte súbita durante el ejercicio, que origina la pregunta ¿este accidente era previsible?. Los datos de la literatura afirman que la incidencia de la muerte súbita es baja, es infrecuente en menores de 40 años, y ocurre entre 1 caso cada 50.000 hs de rugby hasta 1 caso cada 11.000.000 hs de deporte recreativo¹. Por número de participantes hay entre 1 caso cada 5577 esquiadores de fondo hasta 1 caso cada 735.000 reclutas¹.² En pacientes cardíacos, hay 1 caso de fibrilación ventricular en 15.000 a 31.339 hs de ejercicios supervisados con 1 caso fatal cada 116.000 a 212.000 hs^{1,2}. En autopsias, cerca del 14% de las muertes súbitas estuvieron vinculadas al ejercicio².

El riesgo de muerte súbita es mayor *durante* el ejercicio que antes o después del mismo, pero el riesgo acumulativo es *menor* en los que se ejercitan regularmente. En hombres mayores de 25 años sin enfermedad cardíaca demostrada el riesgo de muerte súbita fue de 5 a 56 veces mayor durante el ejercicio; cuanto menor era el ejercicio semanal, mayor el riesgo³. En los atletas, cerca del 90% de las muertes son durante el entrenamiento o la competición¹³.

Los deportes con más casos reportados son el trote y carreras de fondo, squash, básquet, fútbol americano, natación y tenis^{1,2,4,5}. En nuestro país también hay que mencionar al fútbol (tradicional o de salón) y al paddle. En ellos se combina la gran demanda cardiovascular y su popularidad, lo que produce más horas de exposición. En atletas de competición de EE.UU, no se han comunicado muertes en 10 años con el volley, sóftbol, golf y gimnasia deportiva⁶.

El 80 al 85% de las muertes son de origen cardíaco. La cardiopatía isquémica, la miocardiopatía hipertrófica definida o probable y el origen anómalo de las coronarias son las más frecuentes. El 15 al 20% restante son por causas neurológicas, casos sin patología demostrable en la autopsia y el golpe de calor^{2,4,6}. El golpe de calor afecta a atletas⁶ y/o soldados, ha causado muertes en nuestro país, y se previene si se toman las medidas apropiadas en el campo de juego⁷.

La edad del sujeto condiciona las enfermedades prevalentes. Así, la cardiopatía isquémica es responsable de cerca del 85% de las muertes en los mayores de 30 años. Inversamente, el 95% de los casos de muerte súbita por anomalías coronarias, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho y casi todas las cardiopatías congénitas y los trastornos de conducción ocurren en menores de 25 años; y cerca del 90% de las miocardiopatías hipertróficas en menores de 35 años^{2,8,9}.

Entre las cardiopatías que parecen favorecer la muerte súbita durante el ejercicio figuran la miocardiopatía hipertrófica, las anomalías coronarias, la miocarditis no diagnosticada, y la displasia arritmogénica^{2,8,9}. El único síntoma previo en común que suele aparecer es el *síncope durante el ejercicio*. La anomalía coronaria más comúnmente asociada a muerte súbita es el origen de la coronaria izquierda del seno derecho de Valsalva⁸, cuyo trayecto transcurre entre la aorta y la arteria pulmonar.

La muerte súbita en mujeres es muy rara. La relación hombre/mujer varía entre 6:1 (atletas) hasta 80:1 (ciudadanos)^{2,4,5}. En las mujeres existe menor prevalencia de cardiopatía isquémica, menor tendencia a la hipertrofia cardíaca, menor participación en actividades deportivas y/o competitivas, menor predisposición al golpe de calor⁷, y menor consumo de estimulantes.

En relación a la cardiopatía isquémica, sólo el 10% de los sujetos presentaron angor previo durante el ejercicio, y un 30% no tenían antecedentes o factores de riesgo coronario². En el resto, aun con antecedentes claros (ej.: infarto previo), *a menudo los sujetos o sus médicos desestimaron los síntomas premonitorios*. Una cuarta parte de estas muertes súbitas ocurren *post-ejercicio*². En un estudio de 12 casos resucitados, el 50% fue a los 10 a 45 minutos post-ejercicio, 10 de 11 electrocardiogramas tuvieron fibrilación ventricular, hubo 10 casos con oclusión coronaria total y en 8 lesión en la arteria descendente anterior (única arteria afectada en la mayoría), pero sólo la mitad con estenosis > 65%¹¹. Lo que llevaría a la muerte no es sólo la mayor demanda cardíaca sino una predisposición a la arritmia ventricular provocada por una lesión coronaria previa, agravada (v.g. lesión

de placa) por factores propios del ejercicio: acidosis láctica, aumento de catecolaminas plasmáticas, hiperkalemia (por liberación de potasio muscular), e hiperagregabilidad plaquetaria². *Todo ello se incrementa proporcionalmente a la intensidad del ejercicio*. Vuori y col¹² ya demostraron en Finlandia que el riesgo relativo promedio de muerte súbita era de 4,4 comparado con los sedentarios, pero para los ejercicios de alta intensidad era de 9,3. Y menciona al final: «Lo que mata es la velocidad y no la distancia». Otros factores potencialmente importantes como el consumo de drogas, factores ambientales (v.g. excesivo frío o calor), efectos del sistema nervioso autónomo, etc., no han sido estudiados.

El ecocardiograma bidimensional como método de detección preventiva de anormalidades en los atletas no ha dado resultado, pues los síntomas anteriores a la muerte son infrecuentes (ej.: sólo en el 18% del total)¹³ y porque la prevalencia de las enfermedades que la causan es muy baja. Así en 5615 atletas no se detectó ningún caso de miocardiopatía hipertrófica, y en los 3 años de seguimiento un sujeto falleció debido a un origen coronario anómalo izquierdo (pese a que el origen *normal* puede detectarse en más del 90% de atletas de competición)^{10, 14}.

Ahora bien, ¿cuál es el valor de la ergometría convencional?. En sujetos asintomáticos, la presencia de arritmia ventricular o alteración del segmento ST-T no se correlaciona con la muerte súbita, y se ha establecido que el valor predictivo positivo en relación al del ejercicio es de sólo el 3%¹⁵. No obstante la ergometría da información sobre la capacidad funcional, la respuesta presora, y en ocasiones da positiva, por ello se recomienda realizarla a los varones asintomáticos mayores de 40 años que deseen participar en deportes exigentes o en actividades competitivas². Por lo expuesto, una mujer asintomática sin enfermedad cardiopulmonar o metabólica, podría no estudiarse antes de iniciar un programa de ejercicio —se estimó la probabilidad en un estudio publicado, y fue de 1 caso de muerte súbita cada 20.000.000 hs de ejercicio^{2, 4}.

A la luz de estos datos, ¿se justifica un método de detección general sin considerar las diferencias en el riesgo (atletas vs. recreativos; hombres vs. mujeres) y la baja incidencia de la muerte súbita?. Como ya sabemos que lesiones coronarias moderadas pueden provocarla durante el ejercicio, existen pocas posibilidades de que podamos detectar a todos los candidatos. Dado que es prácticamente imposible hacer estudios controlados, parece más lógico: a) tener desfibriladores y personal entrenado en los lugares de participación masiva (ej.: maratones) y b) aconsejar a los participantes a fin de evitar en lo posible la aparición de los factores favorecedores durante el ejercicio. Como ejemplo podríamos citar el consumo regular de aspirina a dosis de antiagregación, ayuno previo al ejercicio de 2-3 hs, no fumar desde 2 h antes hasta 1 hora después de hacer ejercicio, tener un adecuado grado de hidratación, y hacer un calentamiento previo y un enfriamiento adecuado. Para deportes recreativos, ajustar la intensidad del ejercicio a la frecuencia cardíaca óptima para la edad y la condición física previa. Si se usa la percepción subjetiva del esfuerzo, un ejercicio que ya es «algo duro» (13-14 puntos en la escala de 20 de Borg) indica que se está cerca del umbral anaeróbico en la mayoría de la gente. Por último no desatender síntomas que aparezcan durante el ejercicio (disnea, dolor torácico o epigástrico, síncope).

Volvemos a la pregunta inicial: ¿Son todos los casos previsibles?. No tanto, pues hay varios grupos:

1) Existen muertes súbitas imprevisibles: hemorragias cerebrales, casos sin síntomas previos y con autopsia «normal», etc. Reúnen cerca del 15% de los casos en menores de 30 años y su detección previa es muy improbable.

2) Los casos de muerte súbita producidos por factores externos: golpe de calor, el uso de estimulantes, y los raros casos que siguen a un golpe brusco en el pecho (ej.: pelotazo). La prevención de esta muerte súbita no depende sólo de los médicos, sino también de entrenadores, dirigentes y organizadores.

3) Casos de muerte súbita potencialmente previsibles: incluye a los hombres mayores de 30 años, y dado que el 85% de las muertes son por cardiopatía isquémica, todo síntoma que ocurra durante o poco después del ejercicio, obliga al médico a un estudio exhaustivo. No debe dudarse en realizar la coronariografía en deportistas de competencia con resultados no invasivos dudosos, o a aquellos con síntomas y factores de riesgo que practican deportes de alta demanda cardíaca (ej.: squash, fondistas, etc.). Aquí aun el hallazgo de una lesión única moderada en la arteria descendente anterior puede ser patológicamente importante. Otro grupo es el de los atletas de competencia, la evaluación de sus síntomas y su riesgo es dificultosa y se requieren especialistas con mucha experiencia.

4) Finalmente, están aquellos con anormalidades cardiovasculares conocidas. Para ellos existen normas acordadas que clasifican a los deportes como permitidos o prohibidos según la demanda estática o dinámica que provocan, y la anormalidad en cuestión, que permiten reducir el riesgo al mínimo¹⁶.

Guillermo Díaz Colodrero
Clínica Médica, C.C.P.M.
Sánchez de Bustamante 1742
1425 Buenos Aires

1. Rost RE. Cardiovascular incidents during physical activity. *Int J Sports Cardiol* 1993; 2: 11-8.
2. Díaz Colodrero G. Ejercicio y muerte súbita: se necesitan nuevas categorías. *Rev Argent Med Dep* 1995; 17: 84-94 (parte I) y 1996; 18: 23-32 (parte II).
3. Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984; 311: 874-7.
4. Ragosta M, Crabtree J, Sturner WQ, Thompson PD. Death during recreational exercise in the state of Rhode Island. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16: 339-42.
5. Wybitul V, Thiel M, Keller E, et al. Der polotzliche Tod beim Sport. *Med Welt* 1983; 34: 1098.
6. Van Camp SP, Bloor C, Mueller FO, et al. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 641-7.
7. Baranchuk A, Sosa Liprandi A, Sosa Liprandi E, et al. Muerte súbita en el atleta por golpe de calor: la importancia de un diagnóstico precoz. *Rev Argent Med Dep* 1996; 18: 89-100.
8. Taylor AJ, Rogan KM, Virmani R. Sudden cardiac death associated with isolated congenital coronary artery anomalies. *JACC* 1992; 20: 640-7.
9. Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-33.
10. Pelliccia A, Spataro A, Maron BJ. Prospective echocardiographic screening for coronary artery anomalies in 1360 elite competitive athletes. *Am J Cardiol* 1993; 72: 978-9.
11. Ciampricotti R, El Gamal M, Relik T, et al. Clinical characteristics and angiographic findings of patients with unstable angina, acute myocardial infarction, and survivors of sudden ischemic death occurring during and after sport. *Am Heart J* 1990; 120: 1267.
12. Vuori I. The cardiovascular risk of physical activity. *Acta Med Scand* 1986; Suppl 711: 205.
13. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes: Clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
14. Fuller CM, Spring DA, Arger KM, et al. Prospective screening of 5615 high school athletes for sudden cardiac death. *JACC* 1995; 23: 21A.
15. Siscovick DS, Ekelund LG, Johnson JL, et al. Sensitivity of exercise electrocardiography for acute cardiac events during moderate and strenuous physical activity. *Arch Int Med* 1991; 151: 325-30.
16. Mitchel JH, Maron BJ, Raven PB. Recommendations for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: S223-83.

- - -

Un libro es un médico eficaz que nos salva de las preocupaciones cotidianas.

Adolfo Bioy Casares