

Efectos de la resistencia a la insulina sobre el riesgo cardiovascular en pacientes hemodializados



Mar Domínguez Ruiz, «Mi corazón», acuarela sobre papel, 40 x 30 cm, 2007.

«La resistencia a la insulina incrementa el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica.»

Ana Inés González, *Columnista Experta (especial para SIIC)*, Buenos Aires, Argentina. Pág. 129

Expertos invitados

Revisiones

Linfoma difuso de grandes células B en pacientes con infección por virus de hepatitis C

Carlo Visco, Vicenza, Italia. Pág. 115

El aprendizaje computarizado estimula el pensamiento crítico

Rubén Alvero, Aurora, EE.UU. Pág. 120

Disfunciones ejecutivas en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Roberto Rodríguez Jiménez, Madrid, España. Pág. 124

Originales

Efectos de la resistencia a la insulina sobre el riesgo cardiovascular en pacientes hemodializados

Ana Inés González, Buenos Aires, Argentina. Pág. 129

Prevalencia de *Helicobacter pylori* y de genes asociados a virulencia en biopsias gástricas

Apolinaria García Cancino, Concepción, Chile. Pág. 133

El tratamiento antirretroviral puede convertir la infección por VIH en una enfermedad crónica

María Paloma Geijo Martínez, Cuenca, España. Pág. 139

El uso continuado de monitores de computación no parece afectar la salud ocular

Lourdes Margarita Moreno Pérez, La Habana, Cuba. Pág. 143

El manejo de la disfunción eréctil en pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Konstantinos Giannitsas, Patras, Grecia. Pág. 148

Entrevistas a Expertos

Etiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis crónica

Enrique Mansilla, Buenos Aires, Argentina. Pág. 152

Papelnet SIIC

Uso de insulina U-500 en pacientes con resistencia grave a la insulina

Elaine Cochran, Bethesda, EE.UU. Pág. 154

Retraso mental autosómico dominante

Irene Mademont-Soler, Barcelona, España. Pág. 154

Descrição da frequência de três mutações no gene da conexina 26 em pacientes com deficiência auditiva pre-lingual não-sindrômica

Raquel Spínassé Dettogni, Vitória, Brasil. Pág. 154

Más Papelnet SIIC, pág. 154-155

Crónicas de autores. Pág. 156

Casos clínicos. Pág. 173



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

SIIC edita, en castellano y portugués, información científica relacionada con la medicina y la salud.

Cuenta con la experiencia y organización necesarias para desplegar su labor, reconocida por profesionales, entidades oficiales, asociaciones científicas, empresas públicas y privadas de la región y el mundo.

Sus consejeros y colaboradores son expertos de reconocida trayectoria internacional que califican los acontecimientos científicos destacando

SIIC edita, em espanhol e português, informação científica relacionada com a medicina e a saúde.

Sua experiência e organização são amplamente reconhecidas por profissionais, entidades oficiais, associações científicas, empresas públicas e privadas da região e do resto do mundo.

Seus conselheiros e colaboradores são especialistas com uma trajetória internacional reconhecida que avaliam os acontecimentos científicos destacando os mais importantes entre a grande oferta de informação.

SIIC publishes in Spanish and Portuguese, scientific information on medicine and healthcare.

SIIC has the experience and organization needed for this accomplishment, acknowledged by professionals, government agencies, scientific institutions, government enterprises, and international and regional private companies.

The board members and collaborators that belong to SIIC, are experts of world-renown careers that review scientific research and information highlighting whatever is outstanding among the wide offering of available information.

SIIC publishes original and novel manuscripts written by prestigious researchers who have been specially invited.

SIIC promotes scientific research among the countries of the region, and contributes to its diffusion through its own media and related scientific institutions.

SIIC holds a selected editorial staff of physicians trained in objective writing techniques.

SIIC created in 1992, the International Net of Scientific Correspondents. Currently, more than 200 professionals form part of this Net. Their assignment is to gather information where and when it occurs.

SIIC is in contact with leading and authoritative scientific media in order to obtain timely specialized reports.

SIIC is pioneer in the development of data processing systems meant for the products and developments of the latest scientific information.

SIIC generated innovative productions such as Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, the news agency Sistema de noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet is the tangible accomplishment of the permanent development and evolution of the organization.

Versión en inglés, colaboración:
Dr. Rosa María Hermitte
Directora PEMC SIIC

los principales entre la oferta masiva de información.

Publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

Promociona la producción de la investigación científica en el ámbito de los países de la región. Contribuye a su difusión por los medios propios y de otras entidades científicas.

Dispone de un escogido comité de médicos redactores perfeccionado en técnicas de redacción objetivas.

Publica artigos originais e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, especialmente convidados.

Promove a investigação científica no âmbito dos países da região. Contribui para sua difusão através de meios próprios e de outras entidades científicas.

Dispõe de um seleto comitê de médicos redatores especializados em técnicas de redação objetiva.

Em 1992 cria a Rede Internacional de Correspondentes Científicos, atualmente constituída por mais de 200 profissionais que selecionam a

SIIC veröffentlicht wissenschaftliche Information über Medizin und Gesundheit in spanischer und portugiesischer Sprache.

Verfügt über die notwendige Erfahrung und Organisation, um ihre Arbeit zu vollbringen, die von Sachverständigen, offizielle Vereinigungen, wissenschaftliche Vereine, öffentliche und private Unternehmen der Region und der Welt anerkannt ist.

Die Berater und Mitarbeiter der SIIC sind Experte mit anerkanntem internationalen Lebenslauf, sie qualifizieren wissenschaftliche Forschung und Information um von dem vielfältigen Informationsangebot nur das Wesentliche herauszufiltern.

SIIC veröffentlicht originale und neu erschienene Artikel von angesehenen Experten, die zu diesem Zweck ausdrücklich aufgefordert werden.

SIIC fördert wissenschaftliche Forschung in den Ländern der Region, deren Verbreitung sie durch eigene Medien, und mit Hilfe wissenschaftlicher Vereine betreibt.

SIIC verfügt über einen auserwählten Verfasserausschuss von Ärzten, der mit objektiver Redaktionstechnik ausgebildet wird. Gründet im Jahre 1992 das Internationale Netz wissenschaftlicher Vertreter, dem heute über 200 Fachleute angehören. Ihre Aufgabe ist es, neue wissenschaftliche Information an Ort und Stelle aufzugreifen.

Hält ständigen Kontakt zu strategischen wissenschaftlichen Medien, um unverzüglich die spezialisierte Information für die erforderlichen Aktivitäten zu erhalten.

Ist Pionier in der Entwicklung von Informationssystemen, die zur unverzüglichen Aufnahme und Verteilung aktualisierter wissenschaftlicher Information dienen.

Erschuf neue Werke wie Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud (i) Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC im Internet ist ein Beispiel für die ständige Entwicklung und Evolution die diese Organisation kennzeichnen.

Versión en alemán, colaboración:
Dr. Emilio Schlump
Columnista Experto SIIC

Constituyó en 1992 la Red Internacional de Corresponsales Científicos, actualmente integrada por más de 200 profesionales, cuya misión es recoger información en el lugar y momento en que se produce.

Se relaciona con los medios científicos estratégicos para obtener sin demora las comunicaciones especializadas que sus actividades requieren.

Es pionera en la generación de sistemas informatizados para la producción y distribución instantánea de información científica.

informação no lugar e momento em que ela se produz.

SIIC relaciona-se com os meios científicos estratégicos para obter, rapidamente, as informações especializadas necessárias as suas atividades.

É pioneira na geração de sistemas informatizados para a produção e distribuição instantânea de informação científica.

Criou obras inovadoras como Trabalhos Destacados, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC

La SIIC ha l'esperienza e l'organizzazione necessaria per questo compito, è riconosciuta da professionisti, agenzie di governo, istituzioni scientifiche, aziende governative e compagnie private regionali ed internazionali.

I membri del Consiglio e i collaboratori che fanno parte della SIIC sono esperti di fama mondiale che esaminano la ricerca e l'informazione scientifica evidenziando ciò che è rilevante tra l'ampia offerta dell'informazione disponibile.

La SIIC pubblica manoscritti originali e nuovi, scritti da prestigiosi ricercatori che sono stati specificamente invitati a scrivere sull'argomento. La SIIC promuove la ricerca scientifica tra i paesi della regione e contribuisce alla sua diffusione attraverso i propri mezzi di comunicazione e le istituzioni scientifiche affiliate.

La SIIC è composta da uno staff editoriale di medici selezionati, esperti nelle materie che sono oggetto di pubblicazione.

La SIIC è stata creata nel 1992 dalla rete internazionale di corrispondenti scientifici. Oggi, più di 200 professionisti fanno parte di questa rete. Il loro compito è quello di raccogliere informazioni dove e quando vengono riportate.

La SIIC è in contatto con i principali e più autorevoli mezzi di comunicazione scientifica allo scopo di ottenere in breve tempo reports specializzati.

La SIIC è pioniera nello sviluppo di sistemi di elaborazione dei dati per la produzione e la divulgazione della più recente informazione scientifica.

La SIIC ha costituito innovativi sistemi quali Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

La presenza della SIIC in Internet con un suo sito è una tangibile conferma dello sviluppo permanente e dell'evoluzione dell'organizzazione.

Versión en italiano, colaboración:
Prof. Salvatore Dessole
Columnista Experto SIIC

Creó obras innovadoras como Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet es la expresión concreta de la evolución y desarrollo permanente de la organización.

En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agência Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet é a expressão concreta da evolução e desenvolvimento permanente da organização.

Versión en português, colaboración:

Nelson P. Bressan
Secretario de Redacción SIIC
(portugués)

La SIIC édite, en espagnol et en portugais, information scientifique en relation avec la médecine et la santé.

La SIIC possède l'expérience et l'organisation nécessaires pour développer ses activités. Elle est reconnue par des professionnels, des organisations gouvernementales, des sociétés scientifiques, ainsi que par des entreprises publiques et privées régionales et mondiales.

Ses conseillers et collaborateurs sont des experts reconnus internationalement. Ils qualifient les événements scientifiques et sélectionnent les plus importants parmi la littérature internationale.

Publie des articles originaux et inédits rédigés par des investigateurs de prestige, invités à cette occasion.

Stimule la recherche scientifique dans l'Amérique Latine. Participe à la diffusion des informations scientifiques.

Dispose d'un comité de rédaction médical qualifié.

Depuis 1992 dispose d'un réseau international de correspondants scientifiques, composé actuellement de 200 professionnels. Leur rôle est de recueillir rapidement des informations où s'est produit l'événement.

La SIIC est en étroite relation et communication avec des institutions hautement spécialisées.

La SIIC est en étroite relation et communication avec des institutions hautement spécialisées.

A créée des ouvrages innovants tels que: Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agence Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet est l'expression concrète de l'évolution et du développement de cette société d'édition.

Versión en francés, colaboración:
Dr. Juan Carlos Chachques
Director Oficina Científica SIIC Paris

Salud*i*Ciencia

órgano de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
(SIIC)

Año XVI, Volumen 17, Número 2 - Octubre 2009

Publicación disponible en
www.siicsalud.com/main/salicienew.htm

Salud(i)Ciencia es indizada por

Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch) y Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), Base de Datos LILACS, Latindex, Catálogo Latindex, Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

Buenos Aires - Madrid - México DF - San Pablo - Barcelona

Misión y Objetivos

Salud(i)Ciencia publica artículos originales, revisiones, casos clínicos, crónicas objetivas, entrevistas y otros documentos en los que participan reconocidos investigadores de la región y el mundo. Adhiere a los principales consensos y requisitos internacionales que regulan la producción autoral y editorial de documentación científica biomédica.

Somete su contenido a revisión científica editorial, externa e interna. Incluye la breve sección *Colegas informan* en la que se editan resúmenes de novedades seleccionadas provistas por editoriales colegas del mundo.

Salud(i)Ciencia fomenta la actualización y formación científica continua de la comunidad médica de habla hispana y portuguesa. Promociona y divulga la investigación regional en medicina y salud. Edita aquellos trabajos cuya calidad es confirmada por los profesionales asesores que intervienen en la selección y juzgamiento de los documentos que se publican.

La revista Salud(i)Ciencia invita a destacados autores de todo el mundo, especialistas en materias de interés para los colegas de habla hispana y portuguesa, para que presenten sus estudios inéditos a la amplia comunidad biomédica que representa. Las investigaciones escritas en inglés, luego de aprobadas, son traducidas al castellano o portugués por profesionales integrantes del cuerpo de traductores especializados de la institución. Los artículos son sometidos a controles de calidad que aseguran su fidelidad a los textos originales.

Salud(i)Ciencia promociona el castellano y el portugués por ser las lenguas predominantes de Iberoamérica, considerándolas irremplazables en la transmisión y comprensión unívoca para el estudio y actualización científica de la mayoría de los profesionales que habitan la región.

El contenido científico de Salud(i)Ciencia es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Las empresas e instituciones que contratan las páginas donde se publican los avisos publicitarios son únicos responsables de la información que contienen.

Las obras de arte de la presente edición han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases*
Pág. 176 - Tyson Grumm, «Sin título», acrílico sobre tela; pág. 178 - Alba Fluixà Pelufo, «Empezó la batalla de los mosquitos», acuarela sobre papel, 2008; pág. 180 - Arturo Morin, «Chusma», técnica mixta sobre tela, 2008; pág. 182 - David Moctezuma Iza, «Fito y elefantes», óleo sobre tela, 2009; pág. 184 - Evelyn Sussy San Juan Rubio, «Los ancianos», óleo sobre tela, 2008; pág. 196 - Lorena Luengo, «Hombre en la ciudad», óleo sobre tela, 2009; Rafael Guevara, «Insomnio», detalle, acrílico sobre tela; Manuel Aguirre Cassio, «Más allá de mis ojos», detalle, óleo sobre tela, 2009; Roc V., «Recolector de serpientes», acrílico sobre tela, 2009; pág. 197 Manuel Murillo Oviedo, «Tecnología», óleo sobre tela, 2009.



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, conflictos de interés, etc.



Artículo completo en www.siic.info

SIIC publica ocho números por volumen comprendido entre marzo y abril del año siguiente. Los ejemplares se distribuyen por correo aéreo o de superficie a los suscriptores de Iberoamérica y el *Resto del Mundo*.

Suscripción anual

Argentina (pesos argentinos): Institucional, \$ 310; Profesionales, \$ 380; Residentes, \$ 180.

Países del Mercosur: Institucional, u\$s 250; Profesionales, u\$s 180; Residentes, u\$s 140.

Iberoamérica: Institucional, u\$s 430; Profesionales, u\$s 310; Residentes, u\$s 250.

Resto del mundo: Institucional, u\$s 660; Profesionales, u\$s 540; Residentes, u\$s 480.

Los pagos pueden efectuarse mediante tarjetas de crédito de circulación internacional y por medio de transferencias o giros bancarios. Para mayor información comunicarse con Investigación+Documentación S.A., empresa responsable, productora gráfica y propietaria de Salud(i)Ciencia y representante comercial exclusiva de SIIC: i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

Los valores de las suscripciones incluyen todos los gastos de envío.

Reproducciones de contenido

Las fotocopias o reproducción del contenido parcial o total de Salud(i)Ciencia están permitidas para uso exclusivamente personal en la medida que el solicitante respete la legislación nacional e internacional de derechos de autor.

Los interesados que requieran múltiples reproducciones o copias sistemáticas de artículos o segmentos de la revista Salud(i)Ciencia, con fines comerciales, educativos o personales, deberán comunicarse previamente con Investigación+Documentación S.A.: i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

Rafael Bernal Castro
Director Editorial

Prof. Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Dr. Marcelo Corti
Dirección Científica

Consejo Editorial (Editorial Board)

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

- Prof. Dr. Elías N. Abdala**, Psiquiatría, Psiconeuroendocrinología. Profesor Titular Universidad del Salvador, Buenos Aires (BA), Argentina (Arg.).
- Dr. Miguel Allevato**, Dermatología. Profesor Titular de Dermatología, Fundación Barceló, BA, Arg.
- Prof. Dr. Michel Batlouni**, Cardiología. Professor de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil.
- Prof. Dr. Pablo Bazerque**, Medicina Farmacéutica. Profesor Extraordinario Emérito, Universidad de Buenos Aires (UBA), BA, Arg.
- † **Prof. Dr. Carlos Bertolasi**, Cardiología. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina, BA, Arg. Consultor Honorario de SIIC.
- Dra. Daniela Bordalejo**, Psiquiatra, BA, Arg. Coordinadora Científica Colección Trabajos Distinguidos (TD) Salud Mental.
- Dr. Itzhak Brook**, Profesor de Pediatría, Departamento de Pediatría, Georgetown University School of Medicine, Washington DC, EE.UU.
- Dr. Oscar Bruno**, Endocrinólogo. Profesor Titular Consulto de Medicina, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Director Científico TD Neuroendocrinología.
- Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi**, Medicina Interna. Decano de la Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Rafael Castro del Olmo**, Traumatología. Hospital Universitario de la Clínica de la Virgen de la Macarena, Sevilla, España.
- Dr. Juan C. Chachques**, Cirugía Cardiovascular. Director de Investigación Clínica y Quirúrgica del Departamento de Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Pompidou y Broussais, París, Francia
- Prof. Dr. Reinaldo Chacón**, Oncología. Director Académico, Jefe Servicio de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, BA, Arg.
- Dr. Boonsri Chanrachakul**, Profesor Adjunto y Consultor, Especialista en Medicina Materno Fetal. Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tailandia
- Dr. Luis A. Colombato**, Gastroenterología, Hepatología. Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Británico de Buenos Aires, BA, Arg.
- Prof. Dr. Marcelo Corti**, Infectología. Jefe de División VIH/SIDA Hospital de Enfermedades Infecciosas «Francisco J. Muñiz», BA, Arg.
- Dr. Carlos Crespo**, Cardiología. Hospital Italiano Garibaldi, BA, Arg.
- Dr. Jorge Daruich**, Hepatología. Jefe de Hepatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg. Director Científico Colección Temas Maestros (TM) Hepatitis.
- Prof. Dra. Perla David Gálvez**, Profesor Asociado de Pediatría, División Ciencias Médicas Sur. Neuróloga Infantil, Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital «Dr. Exequiel González Cortés», Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile
- Dr. Eduardo de la Puente**, Farmacólogo, BA, Arg. Director Científico TD Medicina Farmacéutica.
- Dr. Ricardo del Olmo**, Neumónólogo, BA, Arg. Director Científico TD Medicina Respiratoria.
- Dra. Blanca Diez**, Pediatría. Comité de Oncología, Sociedad Argentina de Pediatría, BA, Arg.
- Dr. Bernardo Dosoretz**, Oncología. Comité de Radioterapia de la Asociación Médica Argentina, BA, Arg.
- Dr. Ricardo Drut**, Anatomía Patológica y Pediatría. Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Arg.
- Dr. Gastón Duffau Toro**, Profesor Titular de Pediatría. Director de Investigación para Médicos en el Programa de Especialización en Pediatría. Presidente de la Comisión de Evaluación Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Dr. Juan Enrique Duhart**, Medicina Interna. Profesor consultor, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Roberto Elizalde**, Ginecología, BA, Arg. Director Científico TD Obstetricia y Ginecología.
- Prof. Dr. Miguel Falasco**, Clínica Médica. Asociación Médica Argentina, BA, Arg.
- Prof. Dr. Germán Falke**, Pediatría. Profesor Consulto, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Andrés J. Ferreri**, Departamento de Radioquimioterapia, San Raffaele H Scientific Institute, Milán, Italia
- † **Prof. Dr. Pedro Figueroa Casas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.
- Dr. Juan Gagliardi**, Cardiología. Coordinador de Unidad Coronaria de la Clínica del Sol, BA, Arg. Director Científico TD Factores de Riesgo.
- Prof. Dr. Jorge García Badaracco**, Psiquiatría. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de la Fundación Favaloro, BA, Arg.
- Dr. J. G. de la Garza Salazar**, Oncohematología. Ex Presidente del Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México.
- Dra. Estela Giménez**, Toxicología. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, BA, Arg.
- Dra. Rosália Gouveia Filizola**, Profesora Adjunto IV de Endocrinología. Hospital Universitário Lauro Wanderley. Universidad Federal da Paraíba UFPB, Joao Pessoa, Brasil.
- Dra. Liliana Grinfeld**, Cardiología. Presidente de la Fundación Cardiológica Argentina, BA, Argentina.
- Prof. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell**, Cirujano General. Presidente del Consejo de Ética Médica, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Alfredo Hirschon Prado**, Cardiología. Rosario, Arg. Director Ejecutivo TD Cardiología.
- Dr. Rafael Hurtado**, Hematología. Hematólogo titular, Director General Hematología-Oncología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.
- Dr. Mark R. Hutchinson**, Director del Servicio de Medicina del Deporte, Universidad de Illinois, Department of Orthopaedics, Chicago, EE.UU.
- Prof. Dr. León Jaimovich**, Dermatología. BA, Arg.
- † **Dra. Silvia Jovtis**, Oncología. Jefe del Servicio de Oncología, Complejo Médico Policial Churrucá-Visca, BA, Arg.
- Dr. Gary T. C. Ko**, Director del Centro Endocrinológico y de Diabetes, Departamento de Medicina, Nethersole Hospital, Tai Po, NT, Hong Kong, China
- Dra. Vera Koch**, Jefe de Unidad de Nefrología Pediátrica. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidad de São Paulo, San Pablo, Brasil
- Dr. Miguel A. Larguía**, Pediatría. Jefe de División Neonatología del Hospital Materno Infantil «Ramón Sardá», BA, Arg.

- Dr. Oscar Levalle**, Endocrinólogo, BA, Arg. Director Científico Claves de Endocrinología
- Dr. Daniel Lewi**, Oncólogo. Servicio de Oncología, Hospital Fernández, BA, Arg. Director Científico TD Oncología
- Prof. Dr. Antonio Lorusso**, Ginecología. Director de la Escuela de Obstetricia y Ginecología de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, Arg.
- Dra. Zulema Man**, Osteoporosis y Osteopatías Médicas. Directora Médica, Centro Tiempo, BA, Arg.
- Prof. Dr. Néstor P. Marchant**, Psiquiatría. Director Médico del Hospital Dr. Braulio A. Moyano y Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras, BA, Arg.
- Prof. Dr. Olindo Martino**, Infectología. Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Jorge Máspero**, Neumonólogo, BA, Arg. Director Científico TM Asma.
- Dr. Carlos Mautalén**, Endocrinología y Osteopatías Médicas. Médico Consultor del Servicio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas José de San Martín; Departamento de Endocrinología, UBA, BA, Arg.
- Dr. Pablo Mazure**, Gastroenterología. Director Honorario de la Revista Acta Gastroenterológica Latinoamericana, Sociedad Argentina de Gastroenterología, BA, Arg.
- Dr. José María Méndez Ribas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología y Director del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg.
- Dr. Alberto Monchablón Espinoza**, Psiquiatría. Profesor Regular Adjunto del Departamento de Salud Mental y Profesor a cargo de la Unidad Docente Hospital «Braulio A. Moyano»; Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Director Científico TD Salud Mental.
- Dr. Oscar Morelli**, Nefrología. Sociedad Argentina de Medicina Interna; Hospital Francés, BA, Arg.
- Prof. Dra. Amelia Musacchio de Zan**, Psiquiatría. Directora de la Comisión de Psiquiatría del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos (CCPM), Directora de la Carrera de Especialización en Psiquiatría, Unidad Académica Hospital Borda, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Directora Científica Claves de Psiquiatría.
- Prof. Dr. Roberto Nicholson**, Ginecología. Fundación E. Nicholson, BA, Arg.
- Dr. Yasushi Obase**, Post doctoral fellow, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki. Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japón.
- Prof. Dr. Domingo Palmero**, Neumotisiología. Prof. Titular de Neumonología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- Prof. Dr. Omar J. Palmieri**, Infectología. Profesor Titular Consulto de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Rodolfo Sergio Pasqualini**, Ginecología. Fundador y Director Médico del Instituto Médico Halitus, BA, Arg.
- Dr. Santiago Pavlovsky**, Hematología. Miembro asesor desde 2002 del *International Network for Cancer Treatment and Research*, Bruselas, Bélgica; Director Científico de Fundación Argentina contra la Leucemia, BA, Arg.
- Prof. Dr. Jorge A. Pilheu**, Neumonología. Profesor Titular y Profesor Consultor de Tisioneumonología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Eduardo Pro**, Medicina Interna. Tecnología Educativa, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Prof. Dra. María Esther Río**, Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, BA, Arg.
- Dr. Daa E. E. Rizk**, Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al-Ain, Emiratos Arabes Unidos.
- Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata**, Profesor Titular y Director del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Directivo, Facultad de Medicina, UBA; Director de la Unidad Docente Académica (UDA) del Hospital Garrahan, BA, Arg. Director Científico TD Pediatría
- Dr. Gonzalo Rubio**, Oncología. Fundación Dr. Estévez, BA, Arg.
- Dra. Graciela B. Salis**, Gastroenterología. Directora del Curso de Posgrado de Gastroenterología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- Dr. Ariel Sánchez**, Endocrinología, Genética. Centro de Endocrinología, Rosario, Arg.
- Dr. Miguel San Sebastián**, Investigador en el Instituto de Epidemiología y Salud Comunitaria «Manuel Amunárriz», Quito, Ecuador
- Dr. Amado Saúl**, Dermatología. Consultor Técnico del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, México DF, México.
- Dra. Graciela Scagliotti**, Obstetricia, BA, Arg. Directora Científica TD Obstetricia y Ginecología.
- Prof. Dra. Elsa Segura**, Epidemiología. Instituto Fatala Chaben, Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas, BA, Arg.
- Dra. Sunita Sharma**, Lecturer in Pharmacology Department, Indira Gandhi Government Medical College & Mayo Hospital, Nagpur, India
- Dr. Fernando Silberman**, Ortopedia y Traumatología. Prof. Emérito de la UBA, BA, Arg.
- Prof. Dr. Norberto Terragno**, Prof. Titular Consulto, Director Unidad de Farmacología Clínica, II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dra. Virginia Torres Schall**, Psicóloga, Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Educação, Pesquisadora Titular, Instituto Oswaldo Cruz /Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz. Belo Horizonte, Brasil
- Dr. Eyail Sheiner**, Especialista en Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro Médico de la Universidad Soroka, Beer-Sheva, Israel.
- Prof. Dr. Roberto Tozzini**, Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.
- Dr. Marcelo Trivi**, Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología Clínica del Instituto Cardiovascular de BA, Arg. Director Científico TD Cardiología.
- Dr. Ing. Máximo Valentinuzzi**, Fisiología Biofísica-Bioingeniería. Departamento de Bioingeniería del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Arg.
- Dr. José Vázquez**, Urologo, BA, Arg. Director Científico TD Urología.
- Dr. Eduardo Vega**, Osteopatías Médicas. Centro de Osteopatías Médicas de BA, Arg.
- Prof. Dr. Alberto M. Woscoff**, Dermatología. Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Roberto Yunes**, Psiquiatría. Director Hospital Municipal Infante Juvenil «Dra. Carolina Tobar García», BA, Arg.
- Dr. Ezio Zufardi**, Cardiología. Fundación Favaloro, BA, Arg.

La nómina completa de miembros de los Comités de Expertos por Especialidad de SIIC puede consultarse en:

www.siic.com/main/siicestr.htm

Noticias Propias

■ SIIC Informa

Comenzó el programa ACisERA en Medicina de la UBA

Expertos Invitados

■ Revisiones

Linfoma difuso de grandes células B en pacientes con infección por virus de hepatitis C

Los pacientes con linfoma difuso de grandes células B y con infección por el virus de hepatitis C comparten una presentación distintiva y un cuadro clínico relativamente indolente. Cuando la función hepática está preservada pueden tolerar el tratamiento y no se los debería privar del esquema quimioinmunoterápico estándar.

El aprendizaje computarizado estimula el pensamiento crítico

Se utilizan cada vez más computadoras en educación médica pero no se reconoce aún su potencial completo. El aprendizaje computarizado puede ayudar en la enseñanza del cuerpo de conocimiento y también estimular las habilidades de pensamiento crítico.

Disfunciones ejecutivas en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Existen disfunciones ejecutivas en adultos con déficit de atención e hiperactividad: alteración en la respuesta de inhibición, en la capacidad de planificación, dificultades en flexibilidad cognitiva y fluidez verbal y dificultades en memoria de trabajo.

■ Originales

Efectos de la resistencia a la insulina sobre el riesgo cardiovascular en pacientes hemodializados

La resistencia a la insulina incrementa el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica.

Prevalencia de *Helicobacter pylori* y de genes asociados a virulencia en biopsias gástricas

*Se observa prevalencia intermedia de infección por *Helicobacter pylori* en población chilena, con 23.7% de pacientes infectados por más de una cepa. La mayoría de los genes de virulencia mantuvieron su prevalencia en los 10 años analizados; babA2 la aumentó, pero continúa siendo baja.*

El tratamiento antirretroviral puede convertir la infección por VIH en una enfermedad crónica

Actualmente el objetivo general es disminuir la carga viral por debajo de 50 copias/ml, este hecho es un avance importante en el tratamiento de la infección por VIH para convertirla en una infección crónica.

El uso continuado de monitores de computación no parece afectar la salud ocular

En la muestra estudiada, las normas técnicas para el diseño ergonómico de puestos con pantallas de visualización de datos fueron cumplidas de manera adecuada, excepto en dos aspectos, el uso de pausas periódicas y la

Página

112

realización de interconsulta con oftalmología, en los cuales se plantearon mayores índices de inadecuación.

114

El manejo de la disfunción eréctil en pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En hombres con apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y disfunción eréctil debería considerarse el tratamiento específico de esta última cuando el objetivo es la satisfacción del paciente.

115

■ Entrevistas a Expertos

Etiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis crónica

En la actualidad se considera la rinosinusitis como una enfermedad inflamatoria de la mucosa de la nariz y los senos paranasales. Una correcta anamnesis y un minucioso examen físico son las bases para el diagnóstico.

120

■ Papelnet SIIC

Uso de insulina U-500 en pacientes con resistencia grave a la insulina

El uso de insulina U-500 puede ser otra opción terapéutica que ayuda a los pacientes con diabetes tipo 2 con resistencia grave a la insulina a alcanzar los objetivos terapéuticos deseados.

124

Retraso mental autosómico dominante

El retraso mental de origen genético es etiológicamente heterogéneo y suele presentarse formando parte de cuadros clínicos más complejos.

129

Descrição da frequência de três mutações no gene da conexina 26 em pacientes com deficiência auditiva pre-lingual não-sindrômica

A deficiência auditiva não-sindrômica apresenta grande diversidade étnica comprovada pela ausência na população do Espírito Santo de mutações características de outras populações.

129

Abordaje natural de la depresión en atención primaria

La entrevista clínica, centrada en el paciente y su contexto, es la clave para facilitar el diagnóstico y el tratamiento de la depresión y ansiedad en medicina de familia.

133

Diagnóstico diferencial de los prolactinomas

Distinguir los prolactinomas de los seudoprolactinomas es esencial debido que la terapia para cada uno de ellos es completamente diferente: médica para los primeros, quirúrgica en los últimos.

139

Controversias acerca de la interacción exacta entre el sistema simpático y la resistencia a la insulina en la obesidad y la hipertensión

El aumento de la actividad simpática y de la resistencia a la insulina son hallazgos bien establecidos en obesidad e hipertensión.

155

Agentes virais e a predisposição para doenças neoplásicas e autoimunes

Nossos estudos comprovam uma maior prevalência de herpesvirus tipo 6 em pacientes transplantados renais do que numa população controle e mostram que polimorfismos no gene TP53 poderiam influenciar na suscetibilidade à infecção por este vírus.

Página

143

148

152

154

154

154

154

155

155

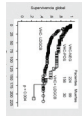
155

	Página		Página
Hacia una nueva clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria en el DSM-V <i>La epidemiología de los trastornos de la conducta alimentaria puede divergir en función de la variada metodología empleada, así como en función de los distintos criterios diagnósticos para su clasificación.</i>	155	Quanto maior o tamanho dos adipócitos, mais provável a sua morte por rotura <i>O tamanho excessivo dos adipócitos facilita a sua rotura. Esta rotura, previsivelmente mais frequente nos adipócitos intra-abdominais, sujeitos a apreciáveis variações de pressão, está na base da chamada de macrófagos e outras manifestações de inflamação. A prevenção da hipertrofia dos adipócitos deverá acompanhar-se duma redução significativa da morbilidade associada à obesidade.</i>	164
Crónicas de autores Trypanosoma cruzi modula a via endocítica de cardiomiocitos in vitro <i>Células cardíacas infectadas pelo Trypanosoma cruzi apresentam perda de atividade endocítica possivelmente associada à regulação negativa de GTPases, tais como Rab7 e Rab11 (compartimentos endocíticos tardios e de reciclagem, respectivamente), e de moléculas efetoras como a EEA1, relacionada à Rab5a (envolvida no transporte entre compartimentos endocíticos iniciais).</i>	156	PCR en tiempo real en el empiema pleural paraneumónico <i>La vigilancia epidemiológica de la enfermedad neumocócica invasiva requiere herramientas moleculares para el conocimiento de los serotipos y genotipos circulantes. Es imprescindible para la toma de decisiones por las autoridades sanitarias para las políticas preventivas de intervención en salud pública. Ya que el rendimiento de los cultivos microbiológicos es muy bajo, es necesaria una metodología de PCR que resuelva este problema.</i>	166
Consumo de cocaína y su relación con la hiperactividad infantil <i>La prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad correspondiente en la edad adulta entre los consumidores de cocaína determina una nueva subpoblación con características propias. Se hace imprescindible, una vez más, realizar un riguroso diagnóstico para evitar que el cuadro comórbido pase inadvertido. Estos sujetos deben seguir programas de intervención integrales que contemplen ambos trastornos para su mejor rehabilitación.</i>	158	Nueva metodología analítica para el control de calidad de principios activos en fármacos <i>El método de grado de enlace tensioactivo-colorante permite la determinación de una gran variedad de principios activos en fármacos utilizando un único procedimiento analítico. Este método proporciona excelentes prestaciones analíticas en términos de sensibilidad, selectividad, precisión, rapidez, simplicidad y bajo costo, además de posibilitar el análisis directo de las muestras.</i>	166
Fatores de risco cardiovascular e mortalidade: seguimento em longo prazo <i>Com a intervenção a longo prazo em 621 eletricitários, verificou-se que houve redução significativa no hábito de fumar, colesterol sérico total e pressão arterial sistólica. O uso de medicamentos reduziu significativamente níveis pressóricos sistólico e diastólico e o índice de massa corporal apresentou aumento significativo e gradativo.</i>	158	Una variante en el gen APOA5 influye sobre la dislipidemia en pacientes VIH <i>La variabilidad en el gen de la APOA5, clave en la regulación de los niveles circulantes de triglicéridos, predispone los pacientes con infección por VIH –particularmente a los tratados con inhibidores de la proteasa– a una hiperlipidemia grave.</i>	168
Polimorfismos del PPAR-gamma y lipidemia posprandial <i>El polimorfismo Pro12Ala asociado a un genotipo de la apolipoproteína E no E3/3 se asocia con un elevado riesgo de presentar lipidemia posprandial en pacientes con síndrome metabólico tras una sobrecarga grasa, lo que demuestra una estrecha relación entre estos dos genes en la regulación del aclaramiento de lipoproteínas.</i>	160	La citometría de flujo en el estudio de la side population <i>Las células madre de la side population están presentes en la mayoría de los tejidos estudiados y se caracterizan por su gran plasticidad y un elevado potencial de regeneración. Actualmente no se conocen marcadores específicos para estas células y sólo pueden ser detectadas y aisladas mediante ensayos funcionales basados en citometría de flujo y cell sorting.</i>	170
Distribuição espacial da incidência da co-infecção M. tuberculosis/HIV no estado de São Paulo, 1991-2001 <i>Foram aplicados métodos geoestatísticos baseados no referencial materialista de localidades centrais, para estudar a evolução da coinfecção AIDS-tuberculose, no Estado com a maior produção econômica brasileira. Os resultados mostraram um epicentro de incidência de tuberculose em casos de AIDS na região da capital de Estado, que apresenta intensa atividade humana.</i>	160	Casos clínicos Síndrome nefrótico familiar: presentación de 12 casos y revisión de la literatura <i>La respuesta terapéutica, independientemente del linaje genético, marca la evolución de la enfermedad.</i>	173
Evidencia molecular del paso trasplacentario de Pneumocystis jirovecii en el hombre <i>La presencia de este microorganismo en el pulmón de fetos abortados sugiere que la vía de transmisión desde la madre al feto se produce, y que por tanto debe existir una diseminación hematógica y paso trasplacentario de Pneumocystis en algún momento del embarazo. Este hallazgo abre nuevas vías de investigación, que podrían tener importantes implicaciones clínicas así como diseñar medidas preventivas si fuera necesario.</i>	162	Colegas Informan	176
		Cartas a SIIC	191
		Instrucciones para los autores	192
		Eventos auspiciados por SIIC	195
		Salud al Margen	196

SIIC News

■ SIIC Informs

■ Invited Experts Reviews



Diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus positive patients

HCV-positive patients with DLBCL and with hepatitis C virus share a distinctive presentation, and relatively indolent clinical behavior. When liver function is preserved,

they are able to tolerate treatment, and should not be deprived of a standard chemo-immunotherapy approach.

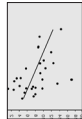
Computer-based learning stimulates critical thinking

Computers are increasingly used in medical education but their full potential has yet to be realized. Computer-based learning can aid in the teaching of a body of knowledge while fostering critical thinking skills using a problem-based approach.

Executive dysfunctions in adults with attention deficit/hyperactivity disorder

The main executive dysfunctions found in adult patients mimic those found in children with ADHD: disturbances in response inhibition and in planning abilities, difficulties in cognitive flexibility and verbal fluency, and also in working memory.

■ Original Articles



Effects of insulin resistance on cardiovascular risk factors in hemodialysis patients

The presence of insulin resistance concomitant with chronic renal failure under hemodialysis would appear to

increase cardiovascular risk due to a higher proportion of sdLDL.

Prevalence of *Helicobacter pylori* virulence genes in gastric biopsies in Chilean patients over a 10-year period

The results suggest that all the genes conserved their prevalence in this period, with the exception of

Page

112

114

115

120

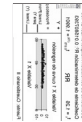
124

129

vacAm1 and babA2, in which there was increased prevalence. Nonetheless, the prevalence of the gene babA2 continues to be very low.

Advances in antiretroviral therapy may transform HIV infection into a chronic illness

At present, the general objective is to diminish the VL to less than 50 copies/ml; this is an important advance in the treatment of HIV infection and makes it a chronic infection.



Prolonged use of data display units appears not to cause eye disorders

In the sample studied the technical standards for the ergonomic design of work sites with data display units were correctly adhered to, except aspects: the use of periodic breaks and an ophthalmologic cross consultation.

The management of erectile dysfunction in patients with sleep-disordered breathing and chronic obstructive pulmonary disease

Even though improvements in respiratory function generally improve erectile function, specific erectile dysfunction treatment may be considered if patient satisfaction is the treatment goal.

■ Interviews to Experts

Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis

Rhinosinusitis is currently considered to be an inflammatory illness of the mucous membranes of the nose and the paranasal sinuses. A good anamnesis and a thorough physical examination are essential for a correct diagnosis.

■ SIIC PaperNet

■ Author's Chronicles

■ Case Reports

■ Colleagues Inform

■ Letters to SIIC

■ Guidelines for Authors

■ Beyond Health

Page

133

139

143

148

152

154

156

173

176

191

192

196



SIIC late al compás de sus miembros, protagonistas de las tareas cotidianas y de las nuevas, expresión de su continua actualización. La comunicación de nuestras *Noticias propias* comenzó en marzo de 2006; las que acontecieron en los 26 años anteriores quedan reflejadas en las obras tangibles y virtuales de SIIC, a la vista del lector.

Novedades ACisE

Se inició ACisERA en la UBA

El pasado 21 de octubre la Facultad de Medicina de la UBA y la Fundación SIIC dieron inicio formal al programa Actualización Científica sin Exclusiones para Residentes de la Argentina (ACisERA), destinado a los futuros egresados de la Facultad y a quienes hayan terminado sus estudios de grado antes de 2005.

ACisERA, de la Fundación SIIC, les permitirá acceder a información científica de calidad internacional, escrita en nuestro idioma, sin costo alguno para ellos ni para las instituciones públicas donde se desempeñen.

El acto que anunciará la puesta en marcha de ACisERA se llevará a cabo en el Salón "Bernardo Houssay" del Consejo Superior de la Facultad de Medicina, Paraguay 2125, 1º piso, Ciudad de Buenos Aires.

El programa ACisERA recibe para la República Argentina el patrocinio exclusivo de Química Montpellier S.A.

El gobierno de La Libertad (Perú) celebra acuerdos con SIIC

El Gobierno Regional de La Libertad y la Fundación SIIC rubricaron en la ciudad de Trujillo el Convenio Marco que dará inicio al Programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) en esa región peruana.

El acuerdo suscrito el 10 de agosto último permitirá la incorporación del conjunto de hospitales y centros de salud públicos del Departamento de La Libertad al programa ACisE, así como su vinculación a la Red Científica Iberoamericana (RedCibe). Entre otras personalidades y funcionarios, participaron del acontecimiento el Ing. José Murgia Zannier, presidente del Gobierno Regional de La Libertad; el Dr. Juan Escudero Casquino, director ejecutivo de la Oficina Ejecutiva de Gestión y Desarrollo de Recursos Humanos del Gobierno Regional de La Libertad; el Dr. Henry Rebaza Iparraguirre, gerente regional de Desarrollo del Gobierno Regional y el Dr. Segundo Cruz Bejarano, de la Gerencia Regional de Salud (Unidad de Investigación) del mencionado gobierno. Por parte de la



El Dr. Segundo Cruz Bejarano, gerente regional de Salud, Unidad de Investigación junto al Dr. Andrés Bernal.

Fundación SIIC se encontraban presentes el Prof. Rafael Bernal Castro y el Dr. Andrés Bernal, presidente de la FSIIIC y coordinador general del Programa ACisE, respectivamente.

ACisE en La Libertad se enmarca en la primera etapa de ACisE en América del Sur, dirigido a los centros asistenciales y educativos públicos del norte de Chile, Perú y Ecuador.

Cumplieron 8 años los boletines Medicina Nuclear y Neurocirugía

En octubre de 2009 se cumplieron 8 años de envíos ininterrumpidos de los boletines (*newsletters*) gratuitos

Selectas por Especialidad en Medicina Nuclear y Neurocirugía,. Estos se suman a los que cubren 57 especialidades biomédicas con boletines semanales, quincenales o mensuales.

Cada envío de Selectas por Especialidad incluye los títulos, las citas bibliográficas y los conceptos esenciales de los informes relacionados con la disciplina que corresponda. Los textos enlazan (linquean) a sus respectivos artículos completos en castellano, portugués o inglés, escritos por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Los profesionales que deseen inscribirse pueden hacerlo en www.siic.com/main/sxespecialidad.php

Las nuevas colecciones de BB SIIC

La Biblioteca Biomédica (BB) SIIC acrecentó el número de sus publicaciones periódicas (PP) impresas. Durante 2009 incorporó un total de 34 nuevas colecciones provenientes de Arabia Saudita, Argentina, Australia, Brasil, Chile, Ecuador, EE.UU., India, Italia, Japón, Jordania, Omán, Reino Unido y Taiwán. Las fuentes que indicamos a continuación ofrecen a los consultores de la BB SIIC variedad de editoriales colegas y especialidades biomédicas.

Adecra
 American Journal of Rhinology & Allergy
 Asian Journal of Pharmaceutics
 Australasian Journal of
 Ultrasound in Medicine
 Clinical Neurosurgery
 Diagnóstico por Imágenes
 en Endocrinología
 IETE Journal of Research
 IETE Technical Review
 Indian Journal of Psychological Medicine
 Indian Journal of Sexually Transmitted
 Diseases and AIDS
 International Journal of Green Pharmacy
 International Journal of Yoga
 International Trade Journal
 Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences
 Journal of Advertising Research
 Journal of Conservative Dentistry
 Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery
 Journal of Dental Sciences
 Journal of Ecologic Dermatology
 Journal of Human Genetics
 Journal of Human Reproductive Sciences
 Journal of Indian Academy of Oral
 Medicine and Radiology
 Journal of Indian Society of Periodontology
 Journal of Laboratory Physicians
 Journal of The American Society
 for Mass Spectrometry
 Journal of Young Pharmacists
 Lung India
 Oman Journal of Ophthalmology (OJO)
 Pan American Health Organization
 PVRI Review
 Revista de la Facultad
 de Ciencias Médicas
 Satellites
 Surgical and Cosmetic Dermatology
 Urology Annals



Ahora es más sencillo actualizarse



Salud@Ciencia

1992 - (17 años)



Trabajos Distinguidos

Inicio, 1985 - (24 años)



Suplementos de Salud@Ciencia

2003 - (6 años)



SIIC En Internet

1997 - (12 años)



QUID NOVI?

2008

Temas Maestros

1988 - (21 años)



Entrevistas a Expertos

2007

Conferencias Relevantes

2006 - (3 años)



Trabajos Clave

2006 - (3 años)

Acontecimientos Terapéuticos

2005 - (4 años)



PANORAMA

2008

Comenzó el programa ACisERA en Medicina de la UBA



Dr. Andrés Bernal
Coordinador General
Programa ACisE (Actualización Científica sin Exclusiones)

Los egresados de la Facultad de Medicina de la UBA recibidos desde 2005 en adelante accederán gratuitamente a la más reciente información biomédica del país, regional y extranjera escrita en castellano. Esto es posible a partir de la puesta en marcha del Programa Actualización Científica sin Exclusiones para Residentes de la Argentina (ACisERA) por parte de la Fundación SIIC *para la promoción de la ciencia y la cutura*.

"Para la facultad, el Programa representa una gran satisfacción, ya que se difunden conocimientos médicos destinados al bien de nuestros conciudadanos", señaló el Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi, decano de esa casa de estudios; sin pasar por alto que este sistema hace posible que todos los jóvenes profesionales accedan a publicaciones científicas que de otro modo no podrían hacerlo.



De izq. a der.: Dr. Ernesto Da Ruos, director del Hospital de Clínicas "José de San Martín"; Prof. Rafael Bernal Castro, presidente de la Fundación SIIC; Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi, decano de la Facultad de Medicina de la UBA; Dr Wellington Sandoval Córdova, embajador de la República del Ecuador; Dr. Marcelo Corti, supervisor científico de SIIC.

Estas palabras fueron formuladas el 21 de octubre de 2009, al presidir el acto inaugural donde el titular de la Fundación SIIC, Prof. Rafael Bernal Castro, destacó que ACisERA representa un hito porque *"la Argentina comienza a producir y a su vez exportar información científica"*.

Los próximos graduados y quienes se hayan recibido después de 2005 quedarán por cinco años asociados al programa ACisERA. Este beneficio les permitirá: el ingreso gratuito al sitio *siicsalud*, dirigido a profesionales de la salud; el libre acceso a la *Biblioteca Biomédica SIIC* (compuesta por más de 1.200 colecciones, impresas y actualizadas) en combinación con la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina; consultar SIIC *Data Bases*, conformada por más de 130.000 informes especializados; recibir la nueva revista *"Medicina para y por Residentes"*; contactarse de modo directo con prestigiosos profesionales del país y del extranjero, entre otras ventajas.

"Que los alumnos puedan acceder a esta bibliografía traducida, resumida y de calidad es loable", remarcó el

Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata, consejero de la Facultad, durante el acto realizado en el Salón Bernardo Houssay con la participación de autoridades de los ministerios de Salud, Educación, Ciencia y Técnica y Relaciones Exteriores; representantes de las embajadas de países iberoamericanos; directores de hospitales, autoridades universitarias y de facultades públicas nacionales, entre otras.

Además del Dr. Bussi y del Prof. Bernal Castro, se refirieron a los alcances de ACisERA el Dr. Marcelo Corti, director científico de la SIIC y profesor de la Facultad; el Dr. Wellington Sandoval Córdova, Embajador de la República del Ecuador y ex ministro de Salud de dicho país, y el director del Hospital de Clínicas, Dr. Ernesto Da Ruos.



Asimismo, asistieron al encuentro el Dr. Oscar Ore, por la Embajada de Perú; asesores de la República Bolivariana de Venezuela; el doctor Pablo Muntaabsky, director de Redes de Salud, en representación del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires; la coordinadora del Mercosur Educativo del Ministerio de Educación de la Nación, Lic. Inés González, e integrantes de la mesa coordinadora del Programa ACisE, los doctores Eduardo Nápoli, María Angélica Lamas, Zulma Copes, Alberto Monchablón y Oscar Colliá.

Por último se recibieron salutations de universidades nacionales de distintos puntos del país. *"Como Universidad Nacional de Entre Ríos reconocemos el valor del acceso gratuito a fuentes de información científica selecta, y más aun celebramos que la Fundación SIIC sea la entidad promotora para que este objetivo pueda ser alcanzado"*, dijo su rector, Cdr. Eduardo Asueta. Por su parte, el director y el secretario académico de la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional del Comahue, Dres. Edgardo Fernández y Miguel Vera, respectivamente, felicitaron por la iniciativa que *"representa un avance en la actualización del conocimiento científico a nuestros jóvenes graduados"*. Asimismo, Ana Lía Cometta, secretaria académica de la Universidad Nacional de San Luis, puso de relieve el compromiso *"en la socialización y circulación del conocimiento en el campo de la salud"*. Desde la Universidad Nacional de Tucumán se enviaron *"los mejores augurios en la puesta en marcha de tan trascendente Programa"*, con la firma de la Dra. María Peral de Bruno, subsecretaria de Ciencia y Técnica, y del Dr. Daniel Campi, secretario de Ciencia y Técnica.

Linfoma difuso de grandes células B en pacientes con infección por virus de hepatitis C

Diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus positive patients



Carlo Visco, Columnista Experto de SIIC
Medical doctor, Saint Bortolo Hospital, Vicenza, Italia

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) has been correlated to hepatitis C virus (HCV) infection in some geographical areas. We have previously described the outcome, and the tolerance to standard chemotherapy of 156 previously untreated consecutive HCV-positive patients with DLBCL observed in three Institutions from Northern Italy. Clinical presentation of HCV-positive DLBCL differs from their HCV-negative counterpart, with spleen and liver frequently involved at diagnosis, and LDH that is often elevated. Only a minority of patients have to discontinue chemotherapy due to severe liver function impairment, and the addition of Rituximab does not seem to affect patients' tolerance to treatment. Hepatitis B virus co-infection, advanced Ann Arbor stage, and nodal origin of the tumor are the strongest adverse prognostic factors in these patients. We show here that long-term overall survival (OS) of HCV-positive patients is significantly better when compared to 224 consecutive HCV-negative, age-matched patients with DLBCL treated and followed up in Vicenza Hematology Department in the same time period (5-year OS 72% vs. 56%, $p = 0.004$). A prospective evaluation of HCV-positive high grade lymphomas is now warranted.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, hepatitis C virus, HCV, HBV, spleen lymphoma, rituximab



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Introducción

La hepatitis C ha sido asociada con un aumento del riesgo de padecer trastornos linfoproliferativos de las células B.^{1,2}

Varios informes provenientes de países con una prevalencia relativamente alta de infecciones por virus de hepatitis C (VHC) han documentado una asociación significativa entre VHC y linfoma no Hodgkin de células B.³⁻⁶ Sin embargo, las observaciones provenientes de áreas geográficas con baja incidencia de infección por VHC no han confirmado esta asociación.⁷⁻⁹

El mantenimiento del clon expandido de las células B requiere la persistencia de la infección viral. Sin embargo, el mecanismo exacto que induce a la génesis del linfoma mediada por el VHC no ha sido completamente elucidado.^{10,11} La reorganización del gen Bcl-2, como también de la traslocación t(14;18) –ambos implicados en la

Resumen

El linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) ha sido relacionado con la infección por virus de la hepatitis C (VHC) en algunas áreas geográficas. En una publicación anterior describimos los resultados y la tolerancia a la quimioinmunoterapia estándar en 156 pacientes consecutivos con LDGCB, VHC positivos, de tres instituciones del norte de Italia. La presentación clínica de los pacientes con LDGCB VHC positivos es diferente de sus contrapartes VHC negativas, dado que el hígado y el bazo se encuentran habitualmente comprometidos y los niveles de LDH frecuentemente están elevados en el momento del diagnóstico. Solamente una minoría de los pacientes debe interrumpir el tratamiento debido a una insuficiencia hepática grave, y el agregado de rituximab parece no afectar la tolerancia de los pacientes al tratamiento. La coinfección por el virus de la hepatitis B, un estadio Ann Arbor avanzado y el origen ganglionar del tumor, son los factores adversos más importantes para el pronóstico de estos pacientes. Demostramos en esta investigación que la supervivencia global de los pacientes VHC positivos es significativamente mejor comparada con la de 224 pacientes consecutivos con LDGCB, VHC negativos, de similar grupo etario, tratados y seguidos en el Departamento de Hematología de Vicenza durante el mismo lapso (5 años, 72% vs. 56%, $p = 0.004$). Resulta posible ahora realizar una evaluación prospectiva de linfomas de alto grado VHC positivos.

Palabras claves: linfoma B difuso de células grandes, virus de la hepatitis C, VHC, VHB, linfoma esplénico, rituximab

patogénesis de linfomas de origen en el centro germinal– son más prevalentes en las células mononucleares de sangre periférica de pacientes infectados por el VHC.¹² Varios trabajos demostraron un efecto importante del tratamiento antiviral tanto en la proliferación de las células B relacionadas con el VHC clonal, entre ellas la crioglobulinemia mixta tipo II (CM), como en el linfoma de bajo grado de células B.¹³⁻¹⁶ Ese efecto del tratamiento antiviral implica un papel directo de la carga viral en el mantenimiento de la proliferación de las células B. De hecho, Hermine y col.¹⁵ no encontraron una respuesta hematológica al interferón en linfomas de bajo grado VHC negativos, mientras que Giannelli y col.¹⁷ describieron una asociación impactante entre la respuesta viral al tratamiento y la regresión de clones de células B periféricas que contienen t(14;18).

El subtipo de linfoma asociado con mayor frecuencia a la infección por VHC es el linfoma de bajo grado de zona marginal; acerca de los pacientes con linfoma difuso de grandes células de fenotipo B (LDGCB), VHC positivos, hay menos información disponible.^{2,3,5} Se han informado las características clinicopatológicas asociadas a la presenta-

ción, la tolerancia a la quimioterapia y los resultados en una gran serie de pacientes con LDGCB, VHC positivos, no seleccionados, del norte de Italia.¹⁸ La información posterior indica que estos pacientes pueden tener una supervivencia favorable,¹⁹ pero escasa tolerancia a la quimioterapia intensiva.²⁰

Luego de dos años de la publicación de los resultados sobre la forma de presentación y las respuestas obtenidas en 156 pacientes VHC positivos con LDGCB, en tres importantes instituciones del norte de Italia,¹⁸ comparamos ahora la supervivencia a largo plazo con un grupo control de 224 pacientes consecutivos, apareados por edades, VHC negativos, del Departamento de Hematología de Vicenza.

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

Se incluyeron en este análisis todos los pacientes consecutivos, no seleccionados, con una prueba positiva de anticuerpos para VHC, diagnosticados en tres importantes instituciones hematológicas del norte de Italia (Departamento de Hematología de Vicenza, Universidad de Pavia, Universidad de Verona). Los diagnósticos fueron realizados entre enero de 1994 y diciembre de 2004. Todos los pacientes eran italianos nativos, negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No tenían antecedentes de consumo de drogas intravenosas ni de relaciones homosexuales y no hubo evidencias de carcinoma hepatocelular antes ni durante del período de observación.

Fueron identificados e incluidos en el estudio 156 pacientes con LDGCB, VHC positivos, que satisfacían los criterios antes mencionados. La prevalencia media de positividad de VHC entre pacientes con LDGCB en estos tres centros fue del 16%.

En el mismo lapso, 254 pacientes con LDGCB, VHC negativos, fueron diagnosticados de manera consecutiva y se les realizó el seguimiento en el Departamento de Hematología de Vicenza. Dado que es bien conocido que los pacientes VHC positivos son generalmente de mayor edad que los pacientes VHC negativos con LDGCB,¹⁸⁻²⁰ ajustamos por edad nuestra cohorte de pacientes VHC negativos con los VHC positivos. De esa manera, obtuvimos un grupo control de 224 pacientes con LDGCB, VHC negativos, ajustados por edad, que resultaron adecuados para la comparación con los casos de VHC positivos, y para las consideraciones estadísticas sobre formas de presentación y supervivencia.

Estudios virológicos

Los pacientes fueron estudiados para la presencia de anticuerpos séricos contra VHC mediante el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, VHC 3.0, Ortho Diagnostic System, Raritan, NJ). El estudio confirmativo incluyó el análisis de inmunoelectrotransferencia recombinante (Chiron RIBA, Ortho Diagnostic System).

También se analizó la presencia de antígeno de superficie (HBsAg) para el virus de la hepatitis B (VHB) y de anticuerpos para el VIH en todos los pacientes mediante inmunoensayos comerciales, en el momento del diagnóstico de linfoma.

La función hepática fue evaluada cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento y durante el período de seguimiento.

La definición de toxicidad hepática se basó en los criterios del *National Cancer Institute*. La hepatitis fue definida por la presencia de alteraciones en los niveles de las transaminasas (AST y ALT, grados 2 a 4), o por la insuficiencia de la síntesis hepática (hipoalbuminemia, grados 2

a 4) en por lo menos dos mediciones consecutivas al momento del diagnóstico o en cualquier momento luego de iniciado el tratamiento. La definición de cirrosis requería la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos: biopsia hepática positiva, la detección de várices esofágicas mediante esofagogastroduodenoscopia, y una ultrasonografía o tomografía axial computarizada (TAC) que describiera la morfología hepática característica.

Estadificación

Se revisaron todas las historias clínicas para verificar la forma de presentación, el estadio, el tratamiento y el resultado. La estadificación se realizó mediante el examen clínico, los análisis de laboratorio de rutina, biopsia por punción de médula ósea, radiografía de tórax, y TAC de tórax, abdomen y pelvis. Cuando fue clínicamente pertinente se realizó TAC de cuello, ultrasonografía de abdomen, esofagogastroduodenoscopia y biopsia hepática. Todos los pacientes fueron estadificados de acuerdo con el sistema *Ann Arbor Staging* (AAS).²¹

Se consideró que el hígado y el bazo se encontraban comprometidos por el tumor cuando se podía detectar lesiones nodulares parenquimatosas mediante TAC, o cuando una hepatomegalia o esplenomegalia importante se reducía significativamente luego del tratamiento.

La definición de tumor extraganglionar se limitó a los casos sin compromiso de los ganglios linfáticos. Los casos ambiguos (AAS III-IV), en los que el tumor comprometía tanto tejidos ganglionares como extraganglionares, eran considerados extraganglionares, como lo define Isaacson,²² cuando el mayor volumen de la enfermedad se encontraba en un lugar extraganglionar y requería direccionamiento de la terapia a ese sitio. La médula ósea no fue considerada un lugar extraganglionar.

Histopatología

Todas las muestras histopatológicas fueron clasificadas por oncohematólogos expertos de cada centro de acuerdo con la clasificación de la OMS. Se analizaron todas las biopsias de médula ósea al momento del diagnóstico con el fin de detectar cualquier proliferación clonal de linfocitos pequeños. Todos esos casos, como también los caracterizados por la presencia concomitante ganglionar o extraganglionar de un linfoma de bajo grado y LDGCB, fueron clasificados como LDGCB transformado (LDGCBt).

El análisis inmunohistoquímico fue realizado en todos los casos en tejidos fijados en formol y parafina con el fin de garantizar una correcta asignación de su procedencia y diagnóstico. Cuarenta y seis pacientes VHC positivos no seleccionados que se presentaron en las tres instituciones después de 2002 fueron también analizados con un panel de anticuerpos que incluían CD10, BCL-6, MUM-1/IRF4 y CD138. Esos pacientes fueron subdivididos en dos subgrupos: con linfoma originado en el centro germinal (CG) y sin origen en el CG, de acuerdo con las indicaciones de Hans y col.,²³ cuyo trabajo confirma mediante la inmunohistoquímica el valor predictivo de los resultados de la micromatriz del ADNc. Se realizó el mismo análisis en 80 de los pacientes VHC negativos ajustados por edad del Departamento de Hematología de Vicenza con el fin de compararlos con los casos VHC positivos.

Tratamiento

Para 79 de los 83 pacientes menores de 65 años, VHC positivos, el tratamiento antitumoral consistió en ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona

(CHOP). De manera similar, 53 de los 73 pacientes mayores de 65 años sin comorbilidades significativas fueron tratados con regímenes de menor intensidad con antraciclinas ajustados a la edad (p. ej.: ciclofosfamida, epirrubicina, vincristina y prednisona [mini-CEOP] o etopósido, mitoxantrona, vincristina, prednisona [VEMP] en una mediana de 5 ciclos). Los 24 pacientes restantes, que eran demasiado ancianos o presentaban comorbilidades relevantes fueron tratados con monoterapia (n = 16) o radioterapia (RT) sola (n = 5) con intenciones paliativas, mientras que 3 no recibieron tratamiento alguno. Se agregó el rituximab de manera rutinaria a todos los regímenes a partir de 2002, en un total de 35 pacientes. Se continuó con RT en 47 pacientes que presentaban una masa considerable o con una masa residual después de la quimioterapia. La dosis media fue 38 Gy (intervalo 20-50 Gy).

Ninguno de los pacientes recibió terapia antiviral.

Los criterios de tratamiento y los regímenes para los pacientes VHC negativos fueron similares, excepto para 36 pacientes, que eran menores de 60 años y tenían LDGCB de alto grado o de grado intermedio de acuerdo con el índice de pronóstico internacional (IPI), los que fueron tratados con quimioterapia intensificada, a la que se agregaba o no trasplante autólogo.

Definición de las respuestas, resultados al momento de corte, análisis estadístico

La remisión completa (RC) se definió como la ausencia de enfermedad durante por lo menos un mes luego de terminada la terapia. Se consideró remisión parcial (RP) como una reducción mayor del 50 del área tumoral medida en dos dimensiones. La enfermedad progresiva (EP) se definió como el agrandamiento de un sitio ya existente de la enfermedad o como su aparición en un área nueva no comprometida previamente durante la quimioterapia de primera línea. La recaída fue definida como la progresión de la enfermedad al menos un mes después de la RC o la RP. La supervivencia libre de progresión (SLP) fue medida desde el inicio del tratamiento hasta el momento de aparición de EP o de recaída. Todos los otros eventos no fueron considerados, incluidas las muertes por causas no relacionadas con el linfoma. Se midió la supervivencia global (SG) desde el inicio del tratamiento hasta el fin del seguimiento o el fallecimiento por cualquier causa. El cálculo actuarial de la SLP y la SG fue determinado por el método Kaplan-Meier y las diferencias fueron comparadas con la prueba de *log-rank*. Se usó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para el análisis multivariado.

En el análisis univariado, para AAS, HLD, nivel de desempeño y número de sitios extraganglionares se utilizaron los valores límites definidos por Shipp y col.²⁴ Todas las variables con un valor de $p < 0.05$ fueron consideradas estadísticamente significativas.

Resultados

Características clínicas

De nuestros 156 pacientes VHC positivos, 74 eran hombres (47%) y la edad media de inicio del tumor fue 63 años. Las características clinicopatológicas al momento de presentación y su comparación con las de los 224 controles VHC negativos, con edades comparables, están informadas en la Tabla 1.

Las pruebas de la función hepática en los pacientes VHC positivos mostraron que 116 (75%) no tenían signos ni síntomas de infección por VHC o que éstos eran leves (grado 0-1) excepto por una prueba serológica positiva; 27

Tabla 1. Características clínico-patológicas de 156 pacientes LBDCG HCV+, comparadas con las de 224 controles HCV- ajustados por edad.

	n (156)	%	n (224)	%	Valor de p
Edad: Media (rango)	63 (29-88)		61 (28-79)		
60 o menos	52	34	78	35	0.76
Mayores de 60	104	66	146	65	
Sexo: M	74	47	118	53	0.31
F	82	53	106	47	
ECOG: 0-1	125	81	161	72	0.06
2 o más	31	19	63	28	
AAS: I	31	20	36	16	0.14
II	42	27	76	34	
III	39	25	42	19	
IV	44	28	70	31	
Síntomas B: No*	75	63	145	65	0.75
Sí	44	37	79	35	
Extraganglionares primarios	67	43	69	31	0.01
HLD: Normal*	44	38	125	56	0.001
Alto	72	62	99	44	
Hb: 10.5 g/dl o mayor*	88	68	179	80	0.01
Menor de 10.5 g/dl	42	32	45	20	
IPI: bajo*	37	32	104	46	0.11
Int-Bajo	28	24	42	19	
Int-Alto	32	28	40	18	
Alto	18	16	38	17	
Origen células B: * GC	20	43	41	50	0.40
No-GC	26	57	39	50	

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Hb: Concentración de hemoglobina; *Valores no disponibles en todos los pacientes, véase el texto.

(17%) tuvieron hepatitis, mientras que 13 (8%) tuvieron cirrosis. Nueve pacientes (6%) presentaron coinfección por el VHB (HBsAg+) y todos habían tenido hepatitis, excepto uno que presentaba cirrosis.

Cuando se los comparó con los controles VHC negativos, los pacientes VHC positivos presentaban con más frecuencia niveles elevados de LDH (62% vs. 44%, $p = 0.001$), y una localización del LDGCB primaria extraganglionar (43% vs. 31%, $p = 0.01$). La comparación entre ambos grupos se encuentra en la Tabla 1.

Por lo menos un órgano extraganglionar estaba comprometido por el tumor en 105/156 (67%) pacientes VHC positivos. Entre ellos, el bazo resultó el órgano extraganglionar que se encontraba más frecuentemente comprometido (53/156, 34%), seguido por el hígado (18/156, 11%) y el estómago (16/156, 10%). En 19% de los pacientes el bazo fue el único órgano comprometido, mientras que en 8% tanto el hígado como el bazo estaban involucrados. Entre otros lugares extraganglionares, la piel estaba involucrada en 9/156 (6%), la boca (incluidos la lengua, el paladar, las encías y las glándulas salivales) en 7/156 (4%), las amígdalas en 7/156 (4%) y los huesos en 5/156 (3%). Seis pacientes pudieron ser clasificados como LDGCB primario cutáneo AAS I.

El compromiso hepático fue significativamente más frecuente en aquellos pacientes con hepatitis o cirrosis en el momento del diagnóstico de la neoplasia: 44% de los pacientes con hepatitis o cirrosis tenían compromiso tumoral del hígado en comparación con el 23% de los pacientes sin signos de insuficiencia hepática (0.04).

Histología e inmunohistoquímica

Entre los pacientes VHC positivos, 14 (8%) fueron clasificados como LDGCBt. De éstos, 5 tenían un componente de zona marginal, 4 eran linfomas linfoplasmacíticos, 4 mostraban un patrón folicular y 1 presentaba infiltración de la médula ósea de linfocitos pequeños CD5+. Es de hacer notar que el LDGCB mediastínico primario resultó extremadamente infrecuente (1/156).

De los 46 pacientes VHC positivos que fueron analizados mediante inmunohistoquímica para establecer el subtipo de linfoma, 20 (43%) tenían un fenotipo CG, mientras que 26 (57%) comparten un fenotipo no CG. Solamente un paciente expresaba CD138. Específicamente, en el 46% expresaban BCL-6; 31% CD10, y MUM-1/IRF4, 69% de los pacientes.

De los 80 pacientes VHC negativos analizados con el mismo propósito, 41 (50%) fueron clasificados con fenotipo CG y 39 como no CG. El BCL-6 fue positivo en el 37%, CD10 en 40%, MUM-1/IRF4 en 41%, y CD138 en 2% de los pacientes.

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La molécula MUM-1/IRF4 fue expresada con mayor frecuencia por los casos VHC-positivos, pero la diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0.09$).

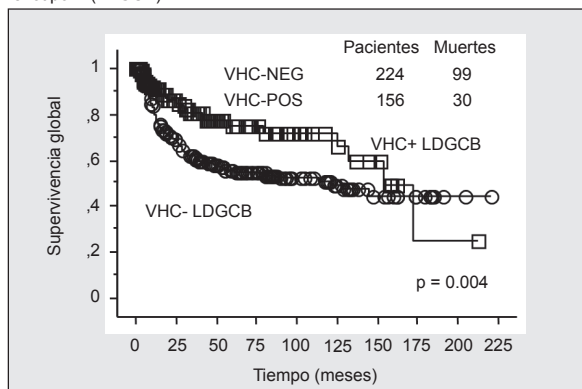
Análisis de supervivencia

Con una mediana de seguimiento de 61 meses para los pacientes VHC positivos y de 70 meses para los VHC negativos, la SG fue significativamente diferente entre ambos grupos. Para los 156 pacientes VHC positivos, la SG a 5 años fue de 72%, significativamente más prolongada que la de los controles HCV negativos de edades comparables (SG a 5 años: 56%, $p = 0.004$, Figura 1).

Por el contrario, la SLP a 5 años no difirió entre ambos grupos de pacientes (51% vs. 53%, $p = 0.34$, Figura 2).

Los pacientes VHC positivos sin disfunción hepática en el momento del diagnóstico tenían incluso una mayor SG a 5 años en comparación con los enfermos con hepatitis o cirrosis (80% vs. 70% vs. 50%, respectivamente), pero estas diferencias no lograron significación estadística ($p = 0.33$). En cambio, la supervivencia de los pacientes VHC positivos estuvo significativamente condicionada por la presencia de coinfección por VHB, con 5 de los 9 pacientes VHB positivos fallecidos dentro de los 2 años des-

Figura 1. Supervivencia global en pacientes con infección por virus de la hepatitis C (VHC)+ y VHC - linfoma difuso de grandes células de fenotipo B (LDGCB)



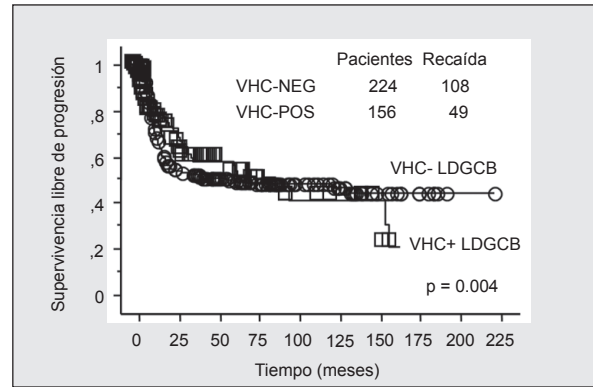
de el diagnóstico (SG a 2 años del 42% vs. 87% para VHB negativos, $p = 0.004$).

Como describimos en nuestro análisis anterior del subgrupo de LDGCB, VHC positivo, tratado con intención de curación,¹⁸ el análisis multivariado reveló que el AAS avanzado ($p = 0.003$), el LDGCB ganglionar ($p = 0.006$) y la presencia de coinfección por VHB ($p = 0.007$) son factores de riesgo independientes asociados a SG y SLP inferiores.

Tolerancia a la quimioterapia y al rituximab en pacientes VHC-positivos

En promedio, el tratamiento fue bien tolerado; 112 pacientes (85%) completaron su programa terapéutico sin

Figura 2. Supervivencia libre de progresión de la enfermedad en pacientes con infección por virus de la hepatitis C (VHC+) y VHC - linfoma difuso de grandes células B (LDGCB)



ninguna interrupción ni reducción de las dosis. Cinco pacientes (4%) tuvieron que interrumpir la quimioterapia debido a insuficiencia hepática grave (toxicidad grado 3-4). Los restantes 15 pacientes requirieron una prolongación de los intervalos entre ciclos de quimioterapia o una reducción de la dosis programada, fundamentalmente debido a la elevación de las enzimas hepáticas (toxicidad grado 2-3). Un paciente coinfectado por VHB padeció toxicidad hepática grado 4 luego de la interrupción de la medicación y falleció.

No hubo ninguna asociación entre la gravedad inicial de la enfermedad hepática y la subsiguiente toxicidad hepática inducida por las drogas, cualquiera fuera el régimen administrado.

El agregado de rituximab a los regímenes quimioterapéuticos no influyó en la tolerancia de los pacientes a la medicación, sólo 5 de los 35 tratados con rituximab experimentaron un leve aumento de las enzimas hepáticas (grado 1), que no requirió la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes tratados con rituximab presentaba coinfección por el VHB.

Discusión

Describimos la presentación clinicopatológica, el tratamiento y la respuesta de una gran serie de pacientes VHC positivos con LDGCB, comparamos su presentación y respuestas con una serie de pacientes con LDGCB VHC negativos de edades comparables y de la misma área geográfica. Los pacientes VHC positivos presentaban, con significativa más frecuencia, compromiso abdominal extraganglionar, tenían elevados niveles de LDH y resultó más común que tuvieran anemia al momento del diagnóstico de linfoma. Además, mostramos que los pacientes VHC positivos tienen una significativamente mejor SG que los controles VHC negativos con edades comparables, tratados en una sola institución.

Confirmamos la buena tolerancia a la quimioterapia estándar para pacientes infectados por el VHC con linfoma, como fue señalado por otros autores.^{25,26} De nuestros pacientes sólo 5 (4%) tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a insuficiencia hepática grave, mientras que 15 (11%) necesitaron una demora o una reducción de la dosis del esquema quimioterapéutico programado. Observamos que el rituximab puede ser administrado con seguridad en combinación con la quimioterapia para pacientes VHC-positivos con linfoma. Sin embargo, como recientemente se informara una mayor incidencia de muertes por toxicidad entre pacientes VHC positivos con LDGCB, que entre pacientes VHC negativos tratados con quimioterapia agresiva,¹⁹ y dado que la hepatitis puede complicar los

resultados en los pacientes VHC positivos tratados con inmunoterapia,^{27,28} se hace necesario llevar a cabo controles cuidadosos y seriados de la función hepática y de la viremia en pacientes VHC positivos que reciben tratamiento antineoplásico.

A pesar de que una SLP a 5 años del 51% no es diferente de la que tuvieron los controles VHC negativos, la SG de los pacientes VHC positivos fue inesperadamente buena. Los resultados recientes de dos series de Asia y una de Italia coinciden con esta observación.^{19,29,30} El curso clínico indolente que observamos puede revelar la influencia del virus para el mantenimiento de la proliferación linfoidea, tal como fuera informado previamente en pacientes VHC positivos con linfomas de bajo grado tratados con terapia antiviral.^{15,16} Recientemente se informó la remisión espontánea de un linfoma agresivo relacionado con el VHC.³¹ Si bien el mecanismo subyacente en las interacciones biológicas entre los linfocitos transformados y la replicación viral se mantiene indefinido tanto en los linfomas de bajo grado como de alto grado, debería considerarse algún posible papel para el tratamiento antiviral en los linfomas agresivos. De acuerdo con esto, el caso clínico de un paciente VHC positivo con LDGCB que logró una remisión a largo plazo con terapia antiviral³² genera grandes expectativas sobre el posible papel del tratamiento antiviral asociado a la inmunoterapia también en pacientes con linfomas de alto grado VHC positivos.

El 34% de nuestros pacientes VHC positivos presentaban compromiso del bazo, el sitio extraganglionar comprometido con más frecuencia, lo cual supera considerablemente lo informado en la literatura para enfermos con LDGCB VHC negativos (13%).²⁴ La alta prevalencia podría deberse a que algunos LDGCB podrían ser linfomas de bajo grado transformados, probablemente derivados de zonas marginales.³⁰ El compromiso hepático fue signifi-

cativamente más común entre los pacientes que presentaban manifestaciones clínicas de infección activa y fue detectado en cerca de la mitad de los pacientes con hepatitis o cirrosis al momento del diagnóstico. Esto sugiere que la replicación activa de los virus podría estar relacionada con la génesis de los linfomas hepáticos.

Los pacientes con LDGCB, VHC positivos, parecieron ser más propensos a presentar compromiso de sitios extraganglionares atípicos. Observamos un linfoma del páncreas y otro de los tejidos blandos de la pared torácica, lo que corrobora dos casos clínicos que describían LDGCB en lugares tan infrecuentes como la mano y el esófago en pacientes VHC positivos.^{33,34}

En este análisis mostramos que los niveles de LDH se encuentran frecuentemente elevados en los pacientes VHC positivos cuando se los compara con controles VHC negativos ($p = 0.001$). Por esta razón, esta variable no resulta útil para tomar decisiones terapéuticas, o de evaluación de riesgo en pacientes VHC positivos, como informamos en nuestro estudio anterior.¹⁸ En consecuencia, el valor predictivo de IPI no parece adecuado en este subgrupo de LDGCB, lo que sustenta la relevancia de nuestro modelo predictivo, informado previamente, que incluye la coinfección por el VHB, el origen ganglionar del tumor y la clasificación AAS.¹⁸

En conclusión, una proporción significativa de pacientes con LDGCB del norte de Italia tenían una infección coincidente con VHC. Estos enfermos compartían presentación, respuesta e historia natural características en comparación con los pacientes VHC negativos y LDGCB. Cuando la función hepática está preservada, pueden tolerar el tratamiento con una toxicidad importante pero aceptable y no se los debería privar de la quimioterapia estándar. Los estudios futuros deberían considerar una estrategia combinada de tratamiento antiviral y antitumoral en este subgrupo de linfomas de alto grado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pioltelli P, Zehender G, Monti G, Monteverde A, Galli M. HCV and non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 347:624, 1996.
- Mele A, Pulsoni A, Bianco E, et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 102:996-999, 2003.
- Luppi M, Longo G, Ferrari MG, et al. Clinicopathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia. *Ann Oncol* 9:495-498, 1998.
- Zuckermann E, Zuckermann T, Levine A, Douer D, Velankar M, Fong TL. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 127:423-428, 1997.
- De Vita S, Sacco C, Sansonno D, et al. Characterization of Overt B-cell lymphomas in patients with Hepatitis C virus infection. *Blood* 90:776-782, 1997.
- Izumi T, Takase S. B-cell malignancy and hepatitis C virus infection. *Leukemia* 11:516-518, 1997.
- Rabkin CS, Tess BH, Christianson RE, et al. Prospective study of hepatitis C viral infection as a risk factor for subsequent B-cell neoplasia. *Blood* 99:4240-4242, 2002.
- Hanley J, Jarvis L, Simmonds P, et al. HCV and non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 347:1339, 1996.
- Mc Coll MD, Tait Campbell R. Hepatitis C virus

- infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Br J Hematol* 92:766-771, 1996.
- Quinn ER, Chan CH, Hadlock KG, Fong SK, Flint M, Levy S. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis. *Blood* 98:3745-3749, 2001.
- Sung VM, Shimodaira S, Doughty AL, et al. Establishment of B-cell lymphoma cell lines persistently infected with hepatitis C virus in vivo and in vitro: the apoptotic effects of virus infection. *J Virol* 77:2134-2146, 2003.
- Zignego AL, Ferri C, Giannelli F, et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 137:571-580, 2002.
- Zuckerman E, Zuckerman T, Sahar D, et al. The effect of antiviral therapy on t(14;18) translocation and immunoglobulin gene rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Blood* 97:1555-1559, 2001.
- Casato M, Mecucci C, Agnello V, et al. Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C virus infection in a patient with partial trisomy 3, Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. *Blood* 99:2259-2261, 2002.
- Hermine O, Lefrere F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus

- infection. *N Engl J Med* 347:89-94, 2002.
- Vallisa D, Bernuzzi P, Arcaini L, et al. Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience. *J Clin Oncol* 23:468-473, 2005.
- Giannelli F, Moscarella S, Giannini C, et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. *Blood* 102:1196-1201, 2003.
- Visco C, Arcaini L, Brusamolino E, et al. Distinctive natural history in hepatitis C virus positive diffuse large B-cell lymphoma: analysis of 156 patients from northern Italy. *Ann Oncol* 17(9):1434-40, 2006.
- Park BB, Kim JS, Lee YY, et al. Clinical characteristics and outcome for hepatitis C virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 49:88-94, 2008.
- Besson C, Canioni D, Lepage E, et al. Characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphoma in hepatitis C virus-positive in LNH 93 and LNH 98 groupe d'étude des lymphomas de l'adulte programs. *J Clin Oncol*; 24:953-960, 2006.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 31:1860-1861, 1971.
- Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol* 25:1020-1029, 1994.

El aprendizaje computarizado estimula el pensamiento crítico

Computer-based learning stimulates critical thinking




Rubén Alvero, Columnista Experto de SIIC
Associate Professor, University of Colorado Health Sciences Center,
Aurora, EE.UU.

Abstract

Computers have made significant inroads in every aspect of medicine and they are increasingly being used in education. Benefits include constant availability, self-paced learning and uniformity of curriculum. They can also be used in remote locations by anyone with internet access. Among the greatest advantages of this technology is the potential to teach critical thinking skills to trainees using problem-based learning (PBL). Once critical thinking skills are mastered, providers can then continually learn throughout their career. Computers can present a vignette and multiple users can asynchronously discuss clinical solutions. Although there are many published approaches regarding online self-learning, very few of these have been critically assessed regarding their effectiveness. This manuscript explores this potential, describes where we are today and how we can attain the ideal teaching format.

Key words: computers, medical education, curricula, critical thinking

 Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Introducción

El Comité sobre Educación para Residentes de Obstetricia y Ginecología (*Committee on Resident Education in Obstetrics and Gynecology*, CREOG) mantiene un compendio de temas que se considera esencial que todos los residentes dominen antes de graduarse en los programas en los Estados Unidos.¹ Como cuerpo de conocimiento, esta lista intenta ser extensa y exhaustiva, de modo que los residentes en entrenamiento cuentan con ella como guía para el estudio. Lamentablemente, la lista no discrimina en relación con temas más o menos importantes y los residentes en una rotación típica de 6 semanas por Endocrinología Reproductiva y Esterilidad se enfrentan con una cantidad abrumadora de información que deben aprender y asimilar. Aunque es importante para los residentes que se gradúan haber aprendido tanto material como sea posible, los médicos en ejercicio consideran que es importante haber dominado los procesos patológicos más frecuentes y confiar en sus habilidades permanentes de aprendizaje para evaluar las enfermedades más complejas, para muchas de las cuales pocas veces se requerirán sus servicios.

Resumen

Las computadoras han logrado accesos importantes a todos los aspectos de la medicina y se están utilizando cada vez más en la educación. Los beneficios incluyen disponibilidad constante, aprendizaje autogrado y uniformidad del currículum. También pueden ser utilizadas en localizaciones remotas por cualquiera que tenga acceso a Internet. Entre las ventajas más grandes de esta tecnología está el potencial de enseñar habilidades de pensamiento crítico a los estudiantes mediante el uso del aprendizaje basado en problemas (ABP). Una vez que se domina el pensamiento crítico, los proveedores pueden aplicarlo continuamente en el aprendizaje durante toda la carrera. Las computadoras pueden presentar una viñeta y múltiples usuarios pueden discutir asincrónicamente las soluciones clínicas. Si bien existen muchos enfoques publicados en relación con el autoaprendizaje en línea, muy pocos han sido evaluados críticamente en relación con su eficacia. Este manuscrito explora este potencial, describe en dónde nos encontramos actualmente y cómo podemos alcanzar el formato ideal de aprendizaje.

Palabras clave: computadoras, educación médica, currículum, pensamiento crítico

En 2004 intentamos priorizar el proceso de aprendizaje realizando una encuesta entre tocoginecólogos en ejercicio y endocrinólogos residentes y académicos especialistas en reproducción acerca de cuáles serían las áreas más críticas a destacar en la rotación muy breve de los residentes en Endocrinología Reproductiva y Esterilidad.² Aunque los endocrinólogos académicos diferían algo de los residentes y de los tocoginecólogos generalistas en ejercicio, hubo acuerdo general en la mayoría de los temas críticos a cubrir en una rotación de seis semanas. Por ejemplo, se consideró más importante como tema la hemorragia uterina disfuncional que la ginecología pediátrica. Con el uso de estos datos, pudimos consolidar el número de temas cubiertos en nuestra institución de 18 en los Objetivos Educativos de CREOG a la cantidad más manejable de 12 temas. El paso siguiente, el desarrollo de 12 módulos de aprendizaje, fue algo más complejo dado que queríamos enseñar tanto el cuerpo de conocimiento existente como también impartir al residente el concepto de aprendizaje durante toda la vida. Como sucede con la mayor parte de la medicina, la endocrinología reproductiva es un campo en rápida evolución y es probable que el médico observe cambios espectaculares en la base de conocimiento durante una carrera que podría abarcar 40 años o más. Por lo tanto, deseamos enseñar al residente "cómo aprender," destacando un enfoque crítico de la literatura y la incorporación de nuevo conocimiento en la práctica habitual. Este proceso comprende una evaluación de la literatura (medicina basada en la evidencia) y la or-

Recepción: 29/8/2007 - Aprobación: 4/6/2008
Primera edición, www.siicsalud.com: 12/3/2009

Enviar correspondencia a: Rubén Alvero, University of Colorado Health Sciences Center, CO 80045, Aurora, EE.UU.
ruben.alvero@uchsc.edu

ganización del material según se aplica a un problema particular del paciente (pensamiento crítico).

Habilidades de pensamiento crítico

El pensamiento crítico comprende la capacidad para efectuar preguntas que permitan discriminar. Anecdóticamente, se cree que es un atributo importante de los médicos exitosos dado que las situaciones de asistencia del paciente requieren una toma de decisiones rápida y razonable. Sobre la base de la literatura disponible, se cree que el pensador crítico ideal posee muchas cualidades personales. Fundamentalmente, se considera que el individuo es habitualmente inquisitivo y capaz de efectuar preguntas incisivas cuando se le presentan datos. El pensador crítico posee también una mente abierta y no presenta sesgos importantes en relación con los datos. Por esta razón, el pensador crítico confía en la razón y se basa en su capacidad para reflexionar en una situación. Este individuo es ordenado en cuestiones complejas y es capaz de compartimentalizar los componentes individuales que presenta una situación complicada. Con el objetivo de identificar los mejores datos, esta persona también es diligente en buscar información relevante en todos los aspectos de la pregunta que se ha formulado. Aunque el individuo puede buscar muchos datos, también debe centrar su pregunta para seleccionar aquellos aspectos de un interrogante que sean verdaderamente importantes para la pregunta que se formula.

Una vez obtenidos estos resultados, el pensador crítico es capaz de evaluar aquellos que sean precisos y también es honesto en seleccionar toda la información, no sólo aquella que se ajusta a los sesgos del individuo. Como resultado de este proceso analítico, el pensador crítico puede generar juicios prudentes en situaciones difíciles y a menudo potencialmente fatales.

Lamentablemente, se ha evaluado muy poco en medicina en relación al pensamiento crítico. Sin embargo, se han realizado en enfermería algunos estudios que evaluaron estas habilidades de pensamiento crítico. Otros campos afines de la salud también han sido diligentes para evaluar y documentar las habilidades de pensamiento crítico en sus entrenados. En particular, el entrenamiento en farmacia ha sido agresivo para incorporar currícula de pensamiento crítico en sus programas de entrenamiento e incluso ha utilizado encuestas para evaluar a los estudiantes potenciales como parte de su proceso de selección. También han sido eficaces para documentar la mejoría en la evolución del trabajo clínico en sus programas de entrenamiento.

En Obstetricia y Ginecología, sólo los estudiantes de medicina han sido evaluados en relación con las habilidades de pensamiento crítico y una revisión de la literatura no ha observado ninguna evaluación realizada en el entrenamiento de residentes o becarios.

Resumen de los estudios pertinentes

El pensamiento crítico como movimiento se volvió sumamente organizado como resultado del "informe Delphi".³ Este tuvo lugar entre 1987 y 1989 cuando el Dr. Meter A. Facione, decano del *College of Arts and Sciences de Santa Clara University* convino un coloquio para determinar en qué consistía el pensamiento crítico y para llegar a un consenso de expertos con el fin de fortalecer los esfuerzos educativos en esta área. En el curso de dos años y de varias reuniones prolongadas, el panel Delphi, que fue integrado por 46 individuos que fueron seleccionados por colegas profesionales por contar con una experiencia y

conocimientos especiales en pensamiento crítico participaron en una serie de coloquios para determinar los elementos críticos que se utilizaban en el pensamiento racional. En el resumen de las reuniones, el panel Delphi recomendó que la instrucción debía estar dirigida a producir individuos que pudieran integrar las distintas habilidades del pensamiento crítico en el aula confiablemente y utilizar además estas herramientas en todas las áreas, incluso en la vida cotidiana. Después de un proceso largo y arduo, confeccionaron una lista de seis habilidades cognitivas con varias subhabilidades que constituyen la esencia del pensamiento crítico. Estas incluyen:

Interpretación: Las subhabilidades de interpretación incluyen la categorización de la información, decodificación de la importancia de los datos y entonces aclaración del significado y síntesis de los elementos comunes importantes en el conjunto de la información.

Análisis: Consiste en examinar las ideas planteadas en un argumento y después identificar mejor los elementos esenciales de los argumentos, y dividir y analizar cada argumento individual por separado.

Evaluación: Consiste en evaluar mejor las afirmaciones que contienen estos argumentos y después analizarlos y clasificarlos.

Inferencia: Consiste en indagar la información y después extraer conclusiones de ella y conjeturar además alternativas que pueden no haber sido mostradas por el conjunto de datos.

Explicación: Esta habilidad consiste en establecer los resultados que se infieren de la información y justificar los argumentos después de presentarlos de una forma inteligente y articulada.

Autorregulación: Consiste en autoevaluación y autocorrección, sobre todo en cuanto se relaciona con la eliminación de cualquier prejuicio o sesgo que pueda poseer el examinador individual y el pensador crítico como resultado de esta experiencia.

Los autores del informe Delphi, que condujo a la lista inicial de pensamiento crítico, continuaron para extender sus deliberaciones y desarrollaron un conjunto de "disposiciones" de pensamiento crítico, nuevamente basadas en el proceso Delphi que llevó a la primera lista. Estas disposiciones evalúan la apertura a la instrucción en pensamiento crítico. Por oposición al instrumento inicial, esta segunda lista de disposiciones evaluó siete parámetros, cada uno con varias subescalas. Estos parámetros incluyeron inquisitividad, sistematización, capacidad de análisis, búsqueda de la verdad, imparcialidad, autoconfianza y madurez. Este esquema condujo a un alfa de Cronbach de 0.92 en sus estudios de validación. Este estudio fue validado nuevamente en varios estudios universitarios y fue utilizado después extensamente en el campo de asistencia de la salud en proyectos de enfermería.⁴ Por lo tanto, existen dos instrumentos para evaluar el pensamiento crítico: una prueba de habilidades—*California Critical Thinking Skills Test* (CCTST, prueba de habilidades en pensamiento crítico de California)—y un conjunto de disposiciones—*California Critical Thinking Disposition Inventory* (CTDI, lista de disposiciones en pensamiento crítico de California).

Algunos han sugerido que la prueba de habilidades en pensamiento crítico presenta como factor de confusión los estilos de pensamiento en los sujetos individuales⁵ y otros han indicado que es posible reducir el número de habilidades individuales en ambos esquemas.⁶ No obstante, estos dos instrumentos han seguido obteniendo amplia aceptación en distintas áreas tanto dentro de la asistencia de la salud como fuera de ella. En asistencia de la

salud, y como mencionamos antes, la profesión de enfermería ha utilizado extensamente las escalas para identificar tanto el conjunto de habilidades en el nivel inicial como las adquiridas luego del entrenamiento, y la disposición de los estudiantes y médicos en ejercicio.⁷⁻⁹ Una vez que habían ingresado, se correlacionó el rendimiento de los estudiantes con sus esquemas de pensamiento crítico. Un estudio en particular observó una correlación importante entre el CCTST, los puntajes al ingreso y el rendimiento global en el estudio.¹⁰ Los dos esquemas han sido utilizados en un programa de fisioterapia en el que se evaluaron los cambios desde el comienzo del programa hasta la graduación y la ubicación posterior en distintos empleos. Es interesante señalar que en este programa como en la mayoría de las otras evaluaciones que se realizaron, hubo una mejoría importante en todas las subescalas de ambos esquemas a medida que los individuos progresaban. Sin embargo, algunas de las subescalas fueron menos notables que otras y muchos de los programas las identificaron como áreas de mejoría potencial para graduar mejor a los pensadores críticos que hubieran tenido mejores oportunidades de mantener un aprendizaje permanente en sus carreras.¹¹

En uno de los pocos estudios que evaluaron la educación médica en sí, los investigadores de *Wright State University* observaron que había una mejoría moderada en el pensamiento crítico de los estudiantes de medicina al medirla al ingreso al estudio y después de las rotaciones clínicas del tercer año, pero las listas eran menos eficaces para predecir el éxito académico en las pasantías.¹² En el único estudio que evaluó los programas de Obstetricia y Ginecología, Loy y col.¹³ evaluaron a estudiantes de medicina en pasantías para ver si se podía obtener una mejoría en su capacidad de pensamiento crítico. Con el uso de controles que fueron expuestos a una educación clásica para estudiantes de medicina durante su pasantía, estos investigadores observaron que si se encaraban específicamente las habilidades de pensamiento crítico como parte de los talleres durante su rotación mejoraban significativamente los puntajes globales cuando se realizaban antes y después de las pruebas. Ellos sugirieron que los estudiantes de medicina, los residentes y el cuerpo académico se podrían beneficiar de los talleres de pensamiento crítico para mantener una cultura de pensamiento crítico y cuestionamiento en los departamentos académicos.

Aprendizaje basado en problemas

En la práctica clínica, un paciente habitualmente se presenta con un problema y el médico necesita entonces evaluar ese problema y los hallazgos clínicos para plantear un conjunto de etiologías posibles. Cuando algo en la presentación no tiene sentido entonces el médico busca información nueva y actualizada para explicar la discrepancia. Por el contrario, la enseñanza basada en conferencias proporciona toda la información que existe y se solicita al estudiante que adapte la lista al problema. El aprendizaje basado en problemas se aproxima al proceso de aprendizaje permanente porque es similar a lo que sucede todos los días en la práctica clínica.¹⁴ Debido al énfasis que coloca en utilizar la última información sobre un problema dado juntamente con el pensamiento analítico, también abarca la medicina basada en la evidencia.

Un papel clave en el paradigma de la medicina basada en problemas es el desempeñado por el tutor, habitualmente un miembro académico o posiblemente un compañero experimentado y designado, que guía la discusión hasta completarla. Una parte importante del proceso es la

generación de hipótesis que son contrastadas con hechos conocidos de la literatura. Se mantienen las teorías legítimas mientras que se descartan las extravagantes. En este proceso, el estudiante aprende a razonar un problema y llegar a una respuesta lógica a las necesidades del paciente. Es fácil ver que los estudiantes que aprenden de este modo utilizan las habilidades de pensamiento crítico de interpretación, análisis, evaluación, inferencia, explicación y, en el contexto de la crítica de los compañeros y el tutor, la autorregulación. Se sostiene que una currícula que consiste en una serie de estos procesos prepara al individuo para evaluar críticamente todos estos problemas, de modo que todos los encuentros con el paciente, salvo los más triviales, se convierten en una oportunidad de crecimiento y aprendizaje.

Consolidación de una currícula, aprendizaje basado en problemas y aprendizaje por computadora

En una primera mirada parecería que el aprendizaje por computadora, en ausencia de un tutor humano y un grupo de compañeros, no se presta para el aprendizaje basado en problemas. El intercambio de información entre las personas parecería imposible con un único individuo sentado frente a la computadora. De hecho, el concepto de discusión *asincrónica* crece rápidamente y una nueva generación de estudiantes está muy cómoda con el concepto. En la escuela secundaria, la universidad y a nivel de los graduados, los estudiantes mantienen sesiones asincrónicas, facilitadas por un mentor académico. Los estudiantes no están en la misma habitación, no necesariamente se encuentran en línea al mismo tiempo y la retroalimentación con sus compañeros y su mentor es posible que no sea inmediata. No obstante, se requiere que los estudiantes desarrollen y escriban pensamientos inteligentes, que defiendan sus posiciones y fundamenten sus opiniones con datos de investigación. A menudo, los estudiantes alternan una y otra vez entre sus sesiones de discusión en línea y sus esfuerzos de investigación. Aunque algunos han criticado la falta de discusión "personal", no se puede negar la naturaleza dinámica de la discusión. También es frecuente que el grupo termine un producto en conjunto sin haberse encontrado nunca personalmente. Los estudiantes más jóvenes, denominados "nativos" de la tecnología de la información, utilizan ininterrumpidamente todos los aspectos de la tecnología para colaborar y crear un producto acabado. Se mantienen todos los aspectos del aprendizaje basado en problemas: el toma y daca, la crítica de la tesis de un colega, la supervisión y el

Figura 1. Módulos utilizados en la rotación de residentes de Medicina Reproductiva Avanzada de la University of Colorado.

Modulo #	Título del módulo
1	Reglas de compromiso Medicina basada en la evidencia
2	Endocrinología reproductiva (Endocrinología clínica importante para la reproducción)
3	Ciclo menstrual
4	Anomalías del desarrollo del tracto urogenital
5	Amenorrea
6	Hemorragia uterina disfuncional
7	Trastornos hiperandrogénicos
8	Evaluación de esterilidad
9	Farmacología de inducción de la ovulación
10	Tecnologías reproductivas (IVF, ICSI, ART)
11	Manejo del climaterio
12	Examen final
13	Devolución
14	

estímulo de un tutor. Además, los estudiantes refinan la técnica que se convierte rápidamente en la norma en muchas áreas académicas y de negocios, colaboración que está separada cronológica y geográficamente. A pesar de la prevalencia de este comportamiento, no se ha realizado aún su evaluación para precisar la eficiencia y las habilidades de pensamiento crítico en Obstetricia y Ginecología. Esto sucedió a pesar de que una revista dedicada a este tipo de aprendizaje, *The Journal of Asynchronous Learning Networks*, se ha publicado durante más de 10 años. En su primer número, Murria Turoff, profesor de Informática en *New Jersey Institute of Technology*, señala que costaría menos crear una red para 2 000 estudiantes que cumpla con la totalidad de requerimientos de grado de lo que costaría fabricar un solo edificio en la universidad en "ladrillos y argamasa".¹⁵ Indudablemente existe un cambio en esta dirección y hay un potencial muy real de beneficio para la educación médica de los graduados. El inconveniente es que la implementación también exige la evaluación para asegurarse de que los beneficios merecen claramente el uso amplio de la tecnología de esta forma.

Implementación de una red asincrónica en el Programa de Residencias de Obstetricia y Ginecología de la *University of Colorado*

En el año académico 2006-2007, implementamos una currícula en línea en la división de Medicina Reproductiva Avanzada de la *University of Colorado*. Los residentes normalmente tienen una rotación de 6 semanas en Endocrinología Reproductiva y Esterilidad durante su tercer año de entrenamiento de cuatro años. Mediante el uso de la plataforma Blackboard®, son responsables de completar doce módulos independientes que cubren áreas básicas en la subespecialidad de Obstetricia y Ginecología (Tabla 1). Cada uno de los módulos tiene lecturas asociadas, viñetas y la oportunidad de interactuar entre el mentor del cuerpo académico y los dos residentes en servicio. Se ha agregado un módulo de medicina basada en la evidencia y uno titulado "Reglas de Compromiso," que sirve como introducción a la rotación con temas domésticos, por ejemplo, cómo participar en la recuperación de un ovocito. Los residentes reciben un problema y artículos básicos sobre el área y se los estimula a que respondan preguntas de tipo selección múltiple y verdadero/falso. Con el uso de software interactivo, se permite que los residentes intercambien ideas en las viñetas provistas y se los alienta a que critiquen las tesis de los otros.

La participación en estos módulos se agrega a la currícula previa. Los estudiantes participan aún en el centro clínico y son expuestos a casos de pacientes como método de aprendizaje. Además, los estudiantes tienen aún una pequeña sesión grupal de una hora a la semana en la rotación. El cambio principal es de una lectura semidirigida a una currícula en línea y estructurada, orientada al aprendizaje basado en problemas.

Los críticos pueden sugerir que la pequeña rotación es la situación perfecta para llevar a cabo un aprendizaje sincrónico y un aprendizaje basado en problemas personal. Lamentablemente, las limitaciones de tiempo, en parte debidas a las restricciones de horas de trabajo en residencia instituidas recientemente, han recortado gravemente el tiempo disponible de interacción fuera de las horas en el centro clínico. Lograr que los residentes se encuentren en la misma habitación con un miembro del cuerpo académico una hora por semana enfrenta obstáculos formidables, ni qué hablar de las discusiones prolongadas y extensas del tipo de las que se encuentran en la currícula en línea. El formato asincrónico complementa el aprendizaje clínico y asegura que se cubran todos los ítem universalmente.

Un beneficio inesperado de este enfoque es el incremento de la cantidad de escritos académicos que se ven forzados a realizar los residentes. La discusión informal con los residentes al concluir cada rotación apoya la idea de que los residentes aprecian la lectura y el refuerzo de los conceptos aprendidos a través de los interrogantes y las discusiones en los que participan. Más importante es que mientras luchan al principio con la escritura, finalmente aprecian la oportunidad de escribir claramente las evaluaciones, los planes y las críticas formuladas.

Estas impresiones positivas deben ser analizadas críticamente. El paso siguiente es evaluar a los residentes para determinar si existe una mejoría en la base de conocimientos y en su capacidad de aprendizaje permanente. Los residentes rinden exámenes escritos anuales en el servicio y se compara el rendimiento antes y después de la institución de la nueva currícula. Lo más importante es que se solicita a los residentes que realicen los dos instrumentos de pensamiento crítico de California antes y después de participar en la currícula para evaluar si estas habilidades han mejorado con el nuevo sistema de enseñanza. Si se confirma el éxito de este enfoque, se alentará la participación también de otras especialidades del Departamento de Obstetricia y Ginecología.

A largo plazo esperamos poder evaluar si un programa amplio y en línea orientado al aprendizaje basado en problemas mejora realmente el aprendizaje de los residentes en este siglo informatizado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Council on resident education in obstetrics and gynecology. Educational objectives: Core Curriculum in Obstetrics and Gynecology, 8th ed. Washington, DC: CREOG, 2005.
2. Alvero R, Lund K, Armstrong A, Vontver L, Schlaff W. The development of a computer-assisted curriculum in reproductive endocrinology and infertility for residents. *Am J Obstet Gynecol* 191:1777-1781, 2004.
3. Facione PA. Critical thinking: A statement of expert

4. Facione NC, Facione PA, Sanchez CA. Critical thinking disposition as a measure of competent clinical judgment: The development of the California Critical Thinking Disposition Inventory. *J Nursing Education* 33(8):345-350, 1994.
5. Zhang LF. Contributions of thinking styles to critical thinking dispositions. *J Psychology* 137(6):517-544, 2003.

6. Kakai H. Re-examining the factor structure of the California Critical Thinking Disposition Inventory. *Perceptual and Motor Skills* 96:435-438, 2003.
7. Smith-Blair N, Neighbors M. Use of the California Critical Thinking Disposition Inventory in critical care orientation. *J Continuing Educ in Nursing* 31(6):251-256, 2000.
8. Leppa CJ. Standardized measures of critical thinking: Experience with the California Critical Thinking Tests. *Nurse Educator* 22(5):29-33, 1997.

Disfunciones ejecutivas en adultos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Executive dysfunctions in adults with attention deficit/hyperactivity disorder



Roberto Rodríguez Jiménez, Columnista Experto de SIC, Responsable Clínico del programa de Patología Dual, Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España
Ana Isabel Cubillo, Psicóloga Clínica, King's College, Londres, Reino Unido
Guillermo Ponce, Psiquiatra, Profesor Asociado de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Isabel Martínez Gras, Psiquiatra, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España
Gabriel Rubio, Psiquiatra, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España
Miguel Ángel Jiménez Arriero, Psiquiatra, Jefe de Sección, Profesor Asociado de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Abstract

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) has traditionally been considered to be a childhood disorder, with symptoms that remitted in adulthood. Nevertheless, longitudinal studies have shown the persistence of the symptoms in adulthood in a high percentage of cases (30%-60%). Similarly, cognitive dysfunctions described in children with ADHD have also been observed in adults with ADHD. Thus, the main executive dysfunctions found in adult patients mimic those found in children with ADHD: disturbances in response inhibition, in planning abilities, difficulties in cognitive flexibility and verbal fluency, and also in working memory. Given the relationship between these and at least part of the symptoms observed in ADHD (such as difficulties in organising and planning tasks, inefficient working habits, difficulties in impulsivity control, or academic or work problems) it seems especially important to increase the knowledge of those executive dysfunctions in adults with ADHD.

Key words: executive dysfunction, attention deficit hyperactivity disorder, inhibition response, working memory, cognitive flexibility



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se inicia en la infancia y comprende, por un lado, síntomas relacionados con dificultades en el mantenimiento de la atención y, por el otro, síntomas de hiperactividad, de impulsividad o de ambas, a niveles considerados inapropiados en relación con lo esperado en función de la edad del sujeto (DSM-IV-TR). Su prevalencia estimada en la población infantil varía entre 2%-7%,¹⁻⁴ situándolo como el trastorno psiquiátrico más frecuente en la infancia. Los estudios longitudinales realizados hasta el momento han puesto de manifiesto la persistencia de los síntomas en la edad adulta en un porcentaje elevado de los casos (entre el 30%-60%).⁵⁻⁷ De esto se deriva una prevalencia del TDAH en la edad adulta de entre 1% y 5% de la población general, este hecho fue confirmado por algunos estudios epidemiológicos.^{3,8-14}

Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) fue considerado un trastorno típico de la infancia, cuya sintomatología remitía al llegar a la edad adulta. Sin embargo, los estudios longitudinales realizados demostraron la persistencia de los síntomas en la edad adulta en un porcentaje elevado de casos (entre 30% y 60%). De manera análoga, las disfunciones cognitivas descritas en los niños con TDAH se han encontrado en los pacientes adultos con TDAH. Así, las principales disfunciones ejecutivas encontradas en los pacientes adultos son similares a las encontradas en niños con TDAH: alteración en la respuesta de inhibición, en la capacidad de planificación, dificultades en flexibilidad cognitiva y fluidez verbal y dificultades en memoria de trabajo. Dado que estas alteraciones en las funciones ejecutivas se relacionan con, al menos, parte de la sintomatología que se observa en los adultos con TDAH (como dificultades en la organización y planificación de tareas, hábitos de trabajo ineficientes, dificultades en el control de la impulsividad o problemas académicos y laborales), será de especial importancia aumentar el conocimiento de dichas disfunciones ejecutivas en los pacientes adultos con este trastorno.

Palabras clave: disfunción ejecutiva, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, respuesta de inhibición, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva

A pesar de su elevada prevalencia en adultos y de sus consecuencias en la vida diaria de quienes lo padecen, desde meras dificultades de organización diaria, hasta problemas para el mantenimiento de la actividad laboral, relaciones de pareja, conducción peligrosa, problemas académicos o laborales,^{11,15,16} se han realizado escasos estudios, en comparación con los llevados a cabo en la población infantil. Las dificultades diagnósticas en la edad adulta (por ejemplo, la necesidad de establecer un diagnóstico retrospectivo) y el hecho de que hasta fechas recientes se mantuviera la idea de que el TDAH dejaba de padecerse una vez que se llegaba al final de la adolescencia han contribuido a este hecho.

En relación con la fisiopatología del TDAH, la mayor parte de los estudios se han realizado en población infantil, habiéndose descrito un patrón de alteración fronto-estriada, que implica estructuras fundamentales en funciones ejecutivas, control de la impulsividad, procesos atencionales y búsqueda de recompensa.¹⁷⁻²⁹ Este trastorno ha sido menos estudiado en adultos, aunque diferentes trabajos revelan que tanto los niños como los adultos comparten un patrón de rasgos similares, tanto a nivel de sintomatología clínica, comorbilidad, déficit neuropsicológicos y dificultades de la vida diaria.^{4,28,30-41}

Recepción: 18/12/2008 Aprobación: 07/01/2009

Enviar correspondencia a: Roberto Rodríguez Jiménez. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España, 28041, Madrid, España
 roberto.rodriguez.jimenez@gmail.com

Patrocinio: Financiado por el Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM, y por la Fundación Alicia Koplowitz.

El objetivo del presente trabajo es la revisión de la literatura existente en relación con disfunciones ejecutivas en los adultos con TDAH.

Desarrollo

Alteraciones neuropsicológicas en el TDAH

Las bases neurobiológicas del TDAH no están totalmente esclarecidas.⁴² Pese al énfasis inicial en los déficit atencionales como el componente esencial del trastorno, más recientemente los déficit observados en las funciones ejecutivas se han convertido en el foco de estudio como posible eje en torno del cual se organizan los síntomas observados en el TDAH,⁴³ dada la similitud entre los déficit neuropsicológicos en niños con TDAH y pacientes con daño frontal adquirido.⁴⁴⁻⁴⁷

Las funciones ejecutivas son consideradas procesos cognitivos superiores que se encargan de optimizar y esquematizar otros procesos cognitivos de menor rango para su adecuado desempeño, lo que permite de este modo el organizar la conducta dirigida a metas, detectar errores en ellas y su modificación en función de la información recibida respecto de dicha conducta.^{48,49} Para estos procesos la inhibición de respuesta representa un componente fundamental,^{46,50-53} integrante de las funciones ejecutivas,^{46,54} y cuya adquisición se realiza de manera progresiva con la edad,^{55,56} dando este hecho una explicación del elevado porcentaje de casos de TDAH en los que se observa una disminución de los síntomas de impulsividad e hiperactividad al llegar a la vida adulta (aunque no su completa desaparición).

Abordajes teóricos

Varias explicaciones tratan de abordar las posibles causas del TDAH. De acuerdo con Barkley,^{46,52} las alteraciones en los procesos inhibitorios podrían ser consideradas como el déficit central en el TDAH, del cual emergerían los síntomas y déficit cognitivos puestos de manifiesto en estos sujetos. Tres tipos de inhibición son el foco principal de los estudios que toman como base esta teoría: inhibición de la respuesta prepotente (evaluado habitualmente a través de la tarea *go/no go*), inhibición de la respuesta una vez iniciada la misma (tarea de *stop*) e inhibición de la interferencia (tarea *stroop*).

Adicionalmente, se ha propuesto la existencia de una posible doble vía causal por la cual se observarían los síntomas de TDAH: una de ellas implica una disfunción inhibitoria, similar a la explicación aportada por Barkley, mientras que la segunda considera el TDAH como un posible producto de la alteración en el sistema motivacional, quedando caracterizado por una aversión en la demora.⁵⁷ La primera de estas posibles vías implica alteraciones en el córtex prefrontal y los circuitos que conectan esta área con los ganglios basales y el estriado, mientras que el segundo implicaría alteraciones en el sistema de recompensa, especialmente en circuitos ventraestriales (incluyendo el núcleo accumbens).

Los estudios neuropsicológicos en niños con TDAH revelan déficit en tareas de planificación, como son la *Torre de Londres*,^{58,59} la *Torre de Hanoi*,^{60,61} o los *laberintos de Porteus*.⁶¹ Consistente con los resultados que muestran dificultades en funciones ejecutivas son los déficit observados durante la realización de tareas de vigilancia como el *continuous performance test* (CPT), en el que los niños con TDAH cometen un mayor número de errores de omisión (indicador de peor función atencional), así como de errores de comisión (indicador de peor capacidad

inhibitoria) que en controles sanos.^{61,62} En la misma línea apuntan los déficit manifestados en el mantenimiento de estrategias y planificación medidas con el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST),^{63,64} en pruebas de fluidez verbal como el FAS,⁶⁵ y la alteración en la percepción del tiempo con aversión a la espera.⁶⁶ Dificultades en la memoria de trabajo también han sido observadas en diversos estudios,^{4,61,63} así como en la inhibición de la respuesta evaluada a través de la tarea de señal de *stop*,^{50,67,70} y en la inhibición de la interferencia en la tarea *stroop*,^{59,61,71,74} así como en tareas de estimación temporal.⁷⁵

Disfunciones ejecutivas en adultos con TDAH

El número de publicaciones sobre déficit neuropsicológicos en adultos con TDAH es mucho menor que los estudios en población infantil. Las investigaciones de funciones ejecutivas en los adultos con TDAH se podrían dividir en:^{59,63} estudios que evalúan la respuesta de inhibición; los que evalúan los déficit en memoria de trabajo y aquellos cuyo foco es la flexibilidad cognitiva, la capacidad de planificación y la fluidez verbal.

Respuesta de inhibición. Como ya se comentó, la respuesta de inhibición puede dividirse en tres elementos: inhibición de la respuesta en marcha, inhibición de la respuesta prepotente e inhibición de la interferencia. Los dos primeros se evalúan de manera habitual a través de las tareas de la señal de *stop* y *go/no go*, a pesar de que existen diferencias entre ambas, y que implican áreas cerebrales diferentes,⁷⁶ y la inhibición de la interferencia con la tarea de *stroop*. Otras pruebas utilizadas para medir la respuesta de inhibición son el CPT, las tareas de *priming* negativo, y la tarea de orientación visual de Posner.

En la tarea de la *señal de stop*,⁷⁷ al sujeto se le presenta una tarea principal en la que se requiere una respuesta, y una señal esporádica e impredecible, ante la cual debe inhibir la respuesta a la tarea principal. De esta tarea se obtiene uno de los parámetros más robustos a la hora de evaluar la capacidad de inhibición de respuesta: el tiempo de respuesta a la señal de *stop* (*Stop Signal Reaction Time* [SSRT]). Este índice es considerado como una medida de inhibición de respuesta, puesto que representa el tiempo que el sujeto necesita para evitar dar la respuesta que ya se encuentra en marcha, una vez que la señal para hacerlo ha sido presentada. Cuanto más afectados se encuentren los procesos de inhibición, mayor el SSRT; es decir que para que el sujeto sea capaz de inhibir una respuesta que se encuentra en marcha, debe pasar un tiempo muy corto entre el estímulo que dispara la respuesta y el que informa que debe inhibirla.

En relación con controles sanos se han encontrado diferencias significativas en SSRT en sujetos adultos con TDAH, que muestran una inhibición de respuesta más lenta y mayor variabilidad en sus tiempos de reacción.⁷⁸⁻⁸⁰ Otros estudios han señalado la existencia de una relación entre el grado de alteración en los procesos inhibitorios y el número de síntomas, apoyando de esta manera la teoría de Barkley sobre las dificultades en estos procesos inhibitorios como el núcleo principal del trastorno.⁸¹ Diferentes estudios han mostrado mediante la tarea de la señal de *stop*, la diferenciación entre sujetos con TDAH y controles sanos, tanto en estudios con niños,^{61,70,80} como con adultos.^{79,82,83} Algunos trabajos con potenciales evocados (N1, N2 y P300) durante la realización de la tarea de la señal de *stop* han corroborado estos hallazgos.^{49,84-86}

Otras tareas que también miden la respuesta de inhibición son la tarea *go/no go* y la *tarea de cambio*. En la

primera, los sujetos deben dar una respuesta determinada al estímulo diana, ignorando estímulos distractores, los cuales, en el siguiente bloque de ensayo, serán los estímulos diana, mientras que los que previamente eran diana pasan a ser distractores. Los pacientes adultos con TDAH muestran una tendencia a un tiempo de respuesta mayor, al mismo tiempo que existen hallazgos que apoyan alteraciones en los procesos atencionales, con más omisiones a la señal de *go* pero no diferencias en la respuesta a la señal de *no go*.⁸⁷

La tarea de cambio (*switch task*) es parecida a la tarea de la señal de *stop*, con la diferencia de que cuando se presenta la señal esporádica e impredecible, los sujetos deben no sólo evitar dar la respuesta, sino reemplazarla por otra respuesta diferente. Esto implica una forma más compleja de detención de la respuesta, inhibición de carácter más cognitivo y no puramente motor o de la respuesta prepotente; en adultos con TDAH se encontró un tiempo de respuesta mayor a la señal de cambio.⁸⁶

La tarea *stroop*⁸⁸ evalúa la inhibición de la interferencia. En la versión más ampliamente utilizada, el sujeto debe leer una lista de palabras, después nombrar una lista de colores, para posteriormente nombrar el color en el que se encuentran escritas las palabras. En este caso, la información que realiza interferencia con la tarea es el contenido semántico de la palabra, que se refiere a un color diferente de aquel en el que está escrita. En el caso de las dos primeras tareas, se realiza la evaluación de una respuesta sumamente automatizada, como es la lectura, respuesta que interfiere en la tercera tarea, en la que el sujeto debe inhibir la información semántica para centrarse en los rasgos físicos (color de la tinta) de la palabra que tiene ante sí. De este modo, se evalúa la capacidad de inhibición de la interferencia cognitiva, en este caso, consistente en la capacidad de inhibir una respuesta sobreaprendida en beneficio de otra menos usual.⁸⁹ En el caso de los adultos con TDAH, se han encontrado diferencias en la interferencia.⁹⁰ Si bien estas diferencias son esperables teóricamente, a nivel práctico el efecto es mucho menor que el esperado,¹ aunque algunos autores señalan que se podría deber a diferencias discriminativas en el subtest color,¹ o bien a otras variables de confusión como menor atención selectiva al color en que está escrito la palabra; insuficiente inhibición de la tendencia a la lectura; mayor tiempo de reacción en la lectura de las palabras o en la denominación de colores.

Marchetta y col.⁹¹ obtuvieron el mismo patrón de resultados con sujetos con TDAH y otros trastornos comórbidos, y los sujetos con TDAH no diagnosticados, mostrando un tiempo significativamente mayor a la hora de leer las tarjetas de color y palabras, lo cual puede ser interpretado como una velocidad de procesamiento más lenta que la exhibida por los controles, y sin diferencias entre los grupos en la puntuación de interferencia. Resultados similares se encuentran en el metanálisis realizado por Boonstra y col.,⁴³ donde la puntuación de interferencia muestra un tamaño del efecto importante ($d = 0.89$) pero pierde significación tras controlar la puntuación obtenida en la tarjeta de Color. La importancia del control de la puntuación obtenida en el subtest de Interferencia en función de la obtenida en los subtests de Color y Palabras ha sido señalada tanto en niños como en adultos.^{43,73}

Dados por lo tanto los resultados de los estudios, parece crucial el controlar esta última puntuación en función de las obtenidas en las condiciones Color y Palabras, puesto que parece moderar los resultados obtenidos en la condición de Interferencia, y no todos los estudios lo hacen,

aspecto éste a tener en cuenta. Otro problema a la hora de analizar los resultados de dicha tarea es la elevada comorbilidad con trastornos de lectura que existe en el TDAH. De ahí que en muchos estudios más recientes se haya sustituido la versión previamente descrita de la tarea *stroop* por la tarea *Simon* o *stroop* motora, de manera que se controla dicho aspecto, con resultados consistentes que revelan problemas de inhibición cognitiva en niños con TDAH.⁷⁶

Diferentes versiones del *Continuous Performance Test* (CPT)⁹² han sido desarrolladas.⁹³⁻⁹⁶ En la versión X-CPT el sujeto debe responder en cada ocasión que aparece la letra X, inhibiendo cualquier otro tipo de respuesta ante otras letras. En otra de las versiones, una de las más utilizadas, los sujetos reciben la instrucción de responder tan rápidamente como puedan a la letra A, pero sólo en el caso de que aparezca precedida de la letra X. Como variables principales se consideran los errores de omisión (interpretados como índices de inatención), los errores de comisión (considerados índices de impulsividad y capacidad inhibitoria), y el tiempo de reacción.⁹⁷ En los estudios con niños con TDAH se ha encontrado un mayor número de errores de omisión y comisión que en sujetos controles, resultados que son corroborados en adultos con TDAH,⁹⁸⁻¹⁰¹ así como a través de estudios metanalíticos.^{43,90} Al igual que en otras tareas, la mayor variabilidad individual en los Tiempos de Reacción es un hallazgo habitual, que es interpretado como una fluctuación de la velocidad de procesamiento durante la realización de la tarea.¹⁰²

Otra tipo de tareas que evalúan capacidad inhibitoria de carácter más cognitivo son las tareas de *priming* negativo, en las que el sujeto recibe la instrucción de no prestar atención a un estímulo determinado durante una secuencia de ensayos, para posteriormente recibir la instrucción contraria, debiendo dar respuesta ante la presencia de aquellos estímulos que previamente debía ignorar. Habitualmente se observa un incremento del tiempo de respuesta, que se interpreta como la consecuencia del mantenimiento de la respuesta de inhibición de dicho estímulo a pesar de la instrucción recibida. En adultos con TDAH se observa que dicho efecto es menor o desaparece,¹⁰⁰ y se lo interpreta como una consecuencia de las dificultades de inhibición de estos sujetos.

En el test de orientación visual de Posner,¹⁰³ el sujeto debe responder ante la aparición de un asterisco, el cual puede hacerlo en cualquiera de las dos mitades en las que está dividida la pantalla, cada una de ellas conteniendo un cuadrado dentro del cual se presenta dicho asterisco. El asterisco se presenta en cada lado en la mitad de los ensayos. En todos los ensayos, antes de cada presentación, aparece una clave (un segundo cuadrado dentro de los ya visibles en la pantalla), que en ocasiones (67%) coincide con aquel en el que aparece posteriormente el asterisco, y en otras no. Estudios que compararon adultos con TDAH frente a controles sanos encontraron que los sujetos con TDAH realizan un mayor número de errores por respuestas impulsivas, es decir que emiten la respuesta tras la presentación de la clave pero antes de la presentación del asterisco.⁹⁹

Memoria de trabajo. Diversos estudios han llamado la atención sobre las dificultades que los pacientes con TDAH experimentan en la memoria de trabajo.¹⁰⁴ Esta es definida como la capacidad de mantener una serie de elementos en la memoria a corto plazo (independientemente de su modalidad: verbal, visual, espacial), realizar una serie de operaciones con ellos, para, finalmente, emitir

una respuesta. En ocasiones, se ha planteado la controversia de si estas alteraciones de memoria observadas son secundarias a los problemas de atención que experimentan, dado que es un requisito necesario para la adquisición de material y su posterior retención en la memoria, o pueden ser consideradas parte esencial del trastorno.¹⁰⁵

A través del test de dígitos de la *Weschler Adult Intelligence Scale-III* (WAIS-III),¹⁰⁶ se ha puesto de manifiesto una discreta mejor ejecución en los sujetos sanos frente a pacientes adultos con TDAH en la puntuación obtenida en "dígitos en sentido inverso",⁴³ si bien se señala al mismo tiempo la necesidad de corrección en función de la puntuación obtenida en "dígitos directos". Esto podría considerarse un indicador de la existencia de dificultades en la amplitud de la memoria de trabajo.

Otra tarea ampliamente utilizada para la evaluación de la amplitud de la memoria de trabajo es la tarea *n-back*, que también permite la evaluación de la capacidad de vigilancia y el procesamiento de información.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Es una tarea computadorizada en la que se presentan al sujeto letras de manera serial, con una presentación y un intervalo estímulo variable. El estímulo clave en este caso es variable, puesto que es cualquier letra idéntica a una determinada en función del ensayo en el que se encuentre el sujeto. Así, en "1 back", el sujeto debe responder ante cualquier letra idéntica a la anterior, en "2 back" a cualquier letra idéntica a la que la ha precedido dos ensayos antes, y así sucesivamente. Valera y col.¹⁰⁷ encontraron cómo al emplear conjuntamente esta tarea con técnicas de imagen cerebral en la evaluación de sujetos con TDAH, se aprecia que, a pesar de no haber diferencias significativas en el rendimiento en la tarea, se observa una disminución en la activación del córtex cerebral derecho, así como del occipital inferior izquierdo y regiones cerebelosas, en comparación con poblaciones normales.

También se han descrito dificultades en la *memoria de trabajo espacial*. En una de las tareas más empleadas para su evaluación, se presentan al sujeto una serie de cubos que el examinador toca en un orden concreto, que el sujeto debe recordar, y devolver en el mismo orden o en orden inverso (de manera análoga a la tarea de dígitos del WAIS), obteniendo así una puntuación de su amplitud de memoria espacial. En los sujetos adultos con TDAH se encontró que cometen más errores en la realización de la tarea,¹¹⁰ y que además la puntuación obtenida en esta tarea correlaciona con los informes que proporcionan sobre el grado en el que experimentan síntomas de TDAH.¹¹¹

Déficit en tareas de flexibilidad cognitiva, capacidad de planificación, fluidez verbal. El *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST)¹¹² es una de las tareas más empleadas para la evaluación de la flexibilidad cognitiva y capacidad de planificación. La tarea consiste en la presentación al sujeto de cuatro tarjetas (estímulos clave), que contienen un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules. El sujeto debe clasificar las tarjetas que el examinador le va entregando en función de tres posibles criterios (color, forma o número), criterios que son modificados a medida que avanza la prueba en función de los aciertos en la respuesta del sujeto. Sin embargo, el sujeto debe ser capaz de encontrar el nuevo criterio organizador gracias al *feedback* del examinador ("sí" o "no" en función de que la tarjeta esté bien o mal colocada de acuerdo con el criterio vigente en ese momento).

En niños con TDAH se ha observado una peor ejecución que en controles de su edad,^{63,64} si bien las diferencias

encontradas en los metanálisis son pequeñas.⁶¹ Este resultado es similar al encontrado en adultos con TDAH, quienes también muestran una peor ejecución de la tarea, con un mayor número de errores perseverativos en comparación con controles sanos, además de un incremento de dichos errores a mayor número de síntomas de TDAH.⁸¹ Aun así, no todos los estudios arrojan resultados consistentes respecto del déficit en la ejecución de esta tarea por parte de esta población.^{90,101}

En tareas de planificación como la *Torre de Hanoi*,¹¹³ o su variante la *Torre de Londres*, el sujeto debe, a partir de una serie de elementos (discos o bolas) entregadas al sujeto en una posición, ser capaz de colocarlas en otra posición diferente, teniendo en consideración una serie de restricciones, y realizar la tarea en el menor número de movimientos posibles. En ambas variantes se encontraron diferencias entre sujetos adultos con TDAH y controles.^{14,82,87}

A través del *Trail Making Test* (TMT)¹¹⁴ se evalúa la coordinación visomotriz, la velocidad de procesamiento y la atención dividida, la inhibición de la respuesta preponderante en ese momento y la alternancia de respuestas. La parte A consiste en una tarea en la que el sujeto debe unir correlativamente mediante un trazo los números que se encuentran dentro de círculos; mientras que en la parte B dentro de los círculos hay tanto números como letras, que debe unir de manera alternante, en orden ascendente los números y alfabéticamente las letras. De esta manera, se debe realizar la inhibición sucesiva de dos secuencias de respuesta muy automatizadas, lo que implica capacidad de inhibición de respuestas y flexibilidad cognitiva. Para la evaluación de este último componente ejecutivo se resta al tiempo empleado en la parte B el utilizado en la parte A. En adultos con TDAH se encontraron mayores tiempos de realización en ambas partes, aunque de manera más consistente en la B, que en controles sanos.^{43,82} En algunos trabajos se han obtenido resultados que señalan la existencia de déficit claros en las funciones ejecutivas evaluadas mediante esta prueba;⁷⁹ así como señalan la existencia de subtipos de pacientes con TDAH que difieren en la ejecución.¹¹⁵ Aunque en la realización de la parte B hay un mayor componente de funciones ejecutivas, se ha señalado una posible mayor sensibilidad de la parte A para diferenciar pacientes con TDAH de los controles sanos,⁹⁰ aunque también existen estudios que no encuentran diferencias, es posible que los resultados obtenidos por los adultos con TDAH puedan encontrarse dentro de los valores considerados normales para la población de referencia.¹⁰¹

Otras pruebas que evalúan control atencional y flexibilidad mental son los test de fluidez verbal. En éstos se pide al sujeto la generación de palabras en función de una clave fonológica (palabras que comienzan por una letra determinada) o semántica (que pertenecen a una categoría concreta). La necesidad de mantener las normas de la tarea (no repetir palabra, no permite variantes flexivas de una palabra ya dicha, cambio en la categoría que es requerida) permite evaluar la capacidad de flexibilidad cognitiva.

Un ejemplo es el test de fluidez verbal *Controlled Word Association Test*,¹¹⁶ en el que en adultos con TDAH se observó una tendencia a una menor puntuación total,⁸¹ un menor número de palabras que los controles sanos,⁴³ y una clara fiabilidad y sensibilidad a la hora de diferenciar sujetos adultos con TDAH de los controles en ambas partes.⁹⁰ A pesar de ello, también existen resultados contradictorios.¹⁰¹

Disfunción ejecutiva y neuroimágenes en adultos con TDAH

Al igual que los estudios sobre función cognitiva, los estudios de neuroimágenes son menos numerosos en adultos con TDAH que en niños. Existe un conocimiento escaso acerca del funcionamiento cerebral de los niños con TDAH en los que persisten síntomas en la edad adulta. Los hallazgos en neuropsicología y neuroimágenes aportan pruebas acerca del incremento del control inhibitorio con la edad, apareciendo una activación progresivamente menos difusa que afecta circuitos fronto-estriados-talámicos y fronto-tálamo-cerebelosos.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Dichos circuitos mostraron un funcionamiento alterado en estudios de neuroimágenes funcionales en la población infantil con TDAH (véanse referencias 120 y 121 para una revisión exhaustiva).

En estudios estructurales se observó una reducción del volumen del córtex orbitofrontal derecho,²⁰ disminución a nivel general del tamaño del neocórtex, y específicamente de los lóbulos frontales –bilateralmente–, y del córtex dorsolateral y del cíngulo anterior en el hemisferio derecho, al mismo tiempo que un mayor tamaño del núcleo accumbens.¹²² El mismo grupo encontró alteraciones estructurales en las fibras que realizan las conexiones entre las áreas mencionadas, implicando de esta manera una posible alteración no sólo en el tamaño o la funcionalidad de ciertas regiones cerebrales, sino que la adecuada conectividad entre ellas puede contribuir a las alteraciones observadas en el TDAH.^{123,124}

Las neuroimágenes funcionales han supuesto un gran avance en el estudio de las funciones cognitivas, de las áreas cerebrales implicadas y de su posible disfunción. En relación con el TDAH se ha descrito una hipofuncionalidad de áreas prefrontales y estriadas durante la realización de tareas de memoria de trabajo y de inhibición de la interferencia.^{21,26,107,125-128} También se publicaron estudios que muestran la mejora en la funcionalidad de estas áreas tras la administración de determinados tratamientos, que se han mostrado efectivos en cuanto a la mejoría de los síntomas clínicos.^{129,130}

En algunos estudios se halló una activación incrementada en estas áreas cerebrales durante la realización de algunas tareas cognitivas. Este hecho se ha interpretado como una menor eficiencia de las redes neurales implicadas en el adecuado funcionamiento de las funciones ejecutivas.¹³¹

Finalmente, otros trabajos encontraron una disociación de la respuesta neural ante la recompensa, presentando una hipoactivación en áreas relacionadas con la anticipación de recompensa, que no aparece en el momento de su obtención.¹³² Este aspecto tendría relación con las alteraciones observadas tanto en niños como en adultos, en los que se observa a nivel clínico la necesidad de mayores recompensas y más frecuentes para conseguir la modificación de las conductas disfuncionales. Además, este hallazgo ha sido puesto en relación con el factor de riesgo que supone el TDAH en la infancia para la aparición de conductas adictivas o determinados trastornos de personalidad en la edad adulta, donde es sabido que los sistemas neurales de recompensa se encuentran afectados.^{11,133-136}

Conclusiones

Aunque clásicamente se consideraba el TDAH un trastorno típico de la infancia que remitía en la edad adulta, actualmente está fuera de todo cuestionamiento que en una elevada proporción de pacientes, el trastorno se mantiene en la edad adulta, aunque con una posible atenuación de los síntomas.

El hecho de haber considerado el TDAH como un trastorno de la infancia se tradujo en menor investigación sobre las disfunciones cognitivas en los pacientes adultos con TDAH, siendo el interés en este campo relativamente reciente. Las principales disfunciones ejecutivas encontradas en adultos con TDAH son similares a las encontradas en niños con dicho trastorno: alteración en la respuesta de inhibición, en la capacidad de planificación, dificultades en la flexibilidad cognitiva y la fluidez verbal y dificultades en la memoria de trabajo. La mayor parte de los estudios publicados, así como los diferentes metanálisis, señalan diferencias en el funcionamiento ejecutivo entre los adultos con TDAH y los controles.^{43,90}

Dado que las alteraciones en las funciones ejecutivas se relacionan con, al menos, parte de la sintomatología que se observa en el adulto con TDAH (como dificultades en la organización y planificación de tareas, hábitos de trabajo ineficientes, dificultades en el control de la impulsividad o problemas académicos y laborales), será de especial importancia aumentar el conocimiento de dichas disfunciones ejecutivas en los adultos con TDAH, así como de sus bases neurobiológicas, para permitir el desarrollo de estrategias terapéuticas psicofarmacológicas y conductuales adecuadas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siicslud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Corbett B, Stanczak D. Neuropsychological performance of adults evidencing attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of Clinical Neuropsychology* 14(4):373-87, 1999.
2. Toone B. Attention deficit hyperactivity disorder in adulthood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:523-5, 2004.
3. Barkley R. Development course, adult outcome, and clinic-referred ADHD adults. In: Barkley R, editor. *Attention deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. 2nd ed. New York: Guilford; pp. 186-224, 1998.
4. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of

- attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 3(8):617-28, 2002.
5. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up: I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 42:937-49, 1985.
6. Taylor E, Chadwick O, Heptinstall E, Danckaerts M. Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35:1213-26, 1996.
7. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 24:211-20, 1985.
8. Faraone SV, Biederman J. What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord* 9(2):384-91, 2005.
9. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 163(4):716-23, 2006.
10. Kooij JJ, Buitelaar JK, Van den Oord EJ, Furer JW, Rijnders CA, Hodiomont PP. Internal and external validity of attention-deficit hyperactivity disorder in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 35(6):817-27, 2005.

Efectos de la resistencia a la insulina sobre el riesgo cardiovascular en pacientes hemodializados

Effects of insulin resistance on cardiovascular risk factors in hemodialysis patients



Ana Inés González, Columnista Experta de SIIC
Miembro investigador del Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas y docente en el Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
Alicia Elbert, Médica Nefróloga especializada en Diabetes, CEREHA (Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial), Buenos Aires, Argentina

Gabriela Berg, Profesora Adjunta, Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
Valeria Zago, Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
Graciela López, Bioquímica Especialista en Química Clínica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
Laura Schreier, Profesora Titular, Doctora en Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Chronic renal failure (CRF) presents variable degrees of insulin resistance (IR) with impacts on cardiovascular risk. The aim was to compare lipid and inflammation markers in hemodialyzed patients, with and without insulin resistance estimated by HOMA-IR in order to evaluate if insulin resistance enhances cardiovascular risk. Fifty hemodialysis patients divided into HOMA-IR < 2.9; n = 35 and > 3.0; n = 15 were studied, together with 20 healthy controls (C). Lipid-lipoprotein profile, apoproteins A and B, small dense (sd) LDL, postheparin hepatic lipase activity (HL), free fatty acids and reactive «C» protein-hs (CRP) were measured. No differences were observed in plasma lipid profile and free fatty acids between both groups of hemodialyzed patients. However, patients with HOMA-IR > 3.0 showed increased HL ($12.0 \pm 1.17 \mu\text{mol FFA/ml PPH.h}$) and sdLDL ($42.4\% \pm 6.2$) vs. hemodialyzed patients with HOMA-IR < 2.9: 8.8 ± 0.66 and 27.5 ± 2.8 , respectively, $p < 0.018$. HL was lower in patients with HOMA-IR < 2.9 than in C (14.4 ± 1.15) and both groups of hemodialyzed patients showed an increase in sdLDL in comparison to C ($19.6\% \pm 1.91$), $p < 0.04$. CRP was higher in both groups of hemodialyzed patients than in C, without differences in IR. In patients without IR, the known reduction of HL in hemodialysis was confirmed. However, HL activity in patients with IR would appear to favor sdLDL formation, with increased atherogenic features. The presence of IR concomitant with chronic renal failure under hemodialysis would seem to increase cardiovascular risk due to a higher proportion of sdLDL.

Key words: hemodialysis, insulin resistance, lipoproteins, inflammation, hepatic lipase

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) presenta variable resistencia a la insulina (RI) que impactaría sobre el riesgo cardiovascular. El objetivo fue comparar marcadores lipídicos y de inflamación en pacientes con ERC, con y sin RI estimada por HOMA-IR, con el fin de evaluar si la resistencia a la insulina acentúa el riesgo cardiovascular. Se estudiaron 50 pacientes hemodializados distribuidos según su índice HOMA-IR: < 2.9; n = 35 y > 3.0; n = 15 y 20 controles sanos. Se midieron los niveles lipídico-lipoproteico, de apoproteínas A y B, de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas (pyd), actividad de lipasa hepática posheparínica (LH), ácidos grasos libres (FFA) y proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas). No hubo diferencias en el perfil lipídico-lipoproteico básico ni en FFA entre los dos grupos de pacientes. En cambio, la ERC con HOMA-IR > 3.0 presentó mayor LH ($12.0 \pm 1.17 \mu\text{mol FFA/ml PPH.h}$) y LDLpyd ($42.4\% \pm 6.2$) vs. ERC con HOMA-IR < 2.9: 8.8 ± 0.66 y 27.5 ± 2.8 , respectivamente, $p < 0.018$. La LH fue menor en la ERC con HOMA-IR < 2.9 con respecto a los controles (14.4 ± 1.15) y ambos tipos de ERC mostraron aumento de LDLpyd con respecto a los controles ($19.6\% \pm 1.91$), $p < 0.04$. Los niveles de PCR fueron mayores en ambos grupos de ERC con respecto a los controles, sin diferencias en relación con la RI. En los pacientes con ERC sin RI se confirmó la documentada disminución de LH en hemodiálisis; en cambio, en la ERC con RI, la mayor actividad de la LH favorecería la formación de LDLpyd con mayor capacidad aterogénica. La presencia de RI concomitante a ERC agravaría el riesgo cardiovascular, por la mayor proporción de LDLpyd.

Palabras clave: hemodiálisis, resistencia a la insulina, lipoproteínas, inflamación, lipasa hepática

Introducción

La incidencia de mortalidad debida a enfermedad cardiovascular aterosclerótica es elevada entre los pacientes con enfermedad renal crónica.¹ Los mecanismos precisos de su desarrollo no han sido completamente elucidados, de manera que las recomendaciones terapéuticas requieren continua revisión.² Entre las causas puede señalarse

la presencia de dislipidemia, la inflamación crónica y la resistencia a la insulina, frecuente en estos pacientes.

Estudios previos sugieren que la resistencia a la insulina estaría influida por factores como la presencia de toxinas urémicas, anemia, acidosis, inactividad física, así como por elevados niveles de adipocitoquinas en el plasma urémico.³ La presencia de resistencia a la insulina se ha descrito aun en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve a moderada.⁴

Existe una relación estrecha entre la resistencia a la insulina y un perfil lipídico-lipoproteico aterogénico, que no necesariamente se pone de manifiesto a través de los parámetros clásicos (colesterol, triglicéridos, colesterol aso-

Recepción: 15/5/2009 - Aprobación: 26/9/2009
Primera edición, www.sicisalud.com: 27/9/2009

Enviar correspondencia a: Ana Inés González, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
anagonz@ffyba.uba.ar

ciado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Este perfil podría ser evidenciado en parte, por las apolipoproteínas, como biomarcadores más sensibles, por la presencia de mayor proporción de subfracciones con mayor capacidad aterogénica como las LDL densas que podrían desenmascarar cuadros aparentemente normales, así como por la medida de la actividad de enzimas reguladas por la insulina, como la lipasa hepática. También es de esperar un nivel aumentado de ácidos grasos libres en plasma en ayunas; sin embargo, los datos publicados previamente no son claros al respecto.

Por otra parte, es bien sabido que la resistencia a la insulina favorece un estado proinflamatorio, que implica entre otros factores a las citoquinas y moléculas de adhesión.⁵ De manera que la resistencia a la acción de la insulina en los pacientes con enfermedad renal crónica podría contribuir al elevado riesgo cardiovascular en ellos, probablemente al alterar desfavorablemente el cuadro lipoproteico. El HOMA-IR (*homeostasis model assessment*) es aceptado como un índice confiable de resistencia a la insulina en pacientes con enfermedad renal.⁶

Nos propusimos comparar marcadores lipídicos, lipoproteicos y de inflamación en pacientes con insuficiencia renal crónica, con resistencia a la insulina y sin ella, estimada por HOMA-IR, con el fin de evaluar si la resistencia a la insulina acentúa el riesgo cardiovascular.

Materiales y métodos

Se estudiaron 50 pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis convencional con bicarbonato, utilizando filtros de acetato de celulosa de bajo flujo, 3 veces por semana durante 4-4.5 horas, anticoagulados con heparina convencional a través del método de infusión constante. Según el grado de resistencia a la insulina se los subdividió utilizando el valor del indicador HOMA-IR [(mmol/l x µU/ml) = glucosa en ayunas (mmol/l) x insulina en ayunas (µU/ml)/22.5], considerando 2.9 como valor de corte, compatible con otros autores de nuestro medio.⁷ Se obtuvieron los siguientes subgrupos: HOMA-IR < 2.9 (0.40-2.87), n = 35, y HOMA-IR > 3.0 (3.03-9.7), n = 15. Paralelamente se evaluaron 20 individuos sin enfermedad renal ni diabetes como grupo control. Los criterios de exclusión fueron: disfunción hepática, tiroidea, enfermedades infecciosas agudas, insuficiencia renal aguda, tratamiento con esteroides, drogas inmunosupresoras o que afecten el metabolismo lipídico, así como el consumo de más de 15 g de alcohol/día y de más de 5 cigarrillos/día. El valor medio de HOMA-IR de los controles fue de 1.75 ± 0.18. Las características de los pacientes y controles incluidos en el estudio se describen en la Tabla 1.

Tabla 1.

	Pacientes hemodializados		Controles
	HOMA ≤ 2.9	HOMA > 3.0	
Sexo (F/M)	14/21	10/5	9/11
Edad (años)			
Media ± ES	48 ± 1.85	47 ± 2.9	43 ± 3.56
IMC (kg/m ²)			
Media ± ES	23.12 ± 0.59	25.56 ± 1.30	23.65 ± 0.66
Tiempo de diálisis (años)			
Media ± ES	5.60 ± 0.54	3.60 ± 0.93	-

ANOVA x1.

No se observaron diferencias entre los pacientes y los controles en cuanto a la edad, distribución por sexos e índice de masa corporal.

Al considerar el total de pacientes hemodializados, tampoco hubo diferencias en cuanto a la edad (47.72 ± 1.54 años), el índice de masa corporal (23.85 ± 0.58 kg/m²) y el sexo (24/26 F/M) en relación con los controles.

A todos los sujetos se les realizó una extracción de sangre luego de 12 horas de ayuno, para la obtención del suero. Luego se administraron 60 UI de heparina/kg de peso por vía intravenosa para la obtención de plasma posheparínico, en el cual se midió la actividad de la enzima lipasa hepática.

En el suero se determinó el perfil lipídico-lipoproteico básico: colesterol total y triglicéridos, por métodos enzimático-colorimétricos estandarizados (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) y HDLc y LDLc, luego de la precipitación selectiva. La medida del colesterol del sobrenadante una vez precipitadas las LDL permitió medir el colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por sustracción del HDLc. El colesterol no HDL se obtuvo restando colesterol total menos HDLc. Se determinaron también los niveles de apolipoproteínas A-I y B, por inmunturbidimetría (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Se midieron los ácidos grasos libres por el método enzimático-colorimétrico (Randox Laboratorios, Reino Unido).

La albúmina sérica se midió por colorimetría con verde de bromocresol y punto final automatizado (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Para la medida de la concentración sérica de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas) como marcador de inflamación, se utilizó un método inmunturbidimétrico de alta sensibilidad Tinaquant CRP (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

La subfracción de LDL pequeñas y densas, de mayor capacidad aterogénica, se midió por ultracentrifugación a través de un método desarrollado en nuestro laboratorio, que consiste en aislar paralelamente las LDL totales (d = 1.019-1.063 g/ml) y LDL densas (d = 1.048-1.063 g/ml), se determina el colesterol en cada fracción y los resultados se expresan como porcentaje de LDL densas con respecto a LDL totales.⁸

En muestras de plasma obtenidas luego de la administración de heparina se determinó la actividad de la lipasa hepática, midiendo el ácido oleico liberado por la hidrólisis de una emulsión de trioleína fría [³H]trioleína (Amersham TRA.191; Amersham, Buckinghamshire, Reino Unido), albúmina libre de ácidos grasos (Sigma A-6003) y lisolecitina 0.055 mg/dl en *buffer* Tris HCl 0.2 M, pH = 9. Para la medida selectiva de esta enzima se utilizó NaCl 1 M como inhibidor de lipoproteína lipasa. Los ácidos grasos liberados se separaron por extracción selectiva con mezcla de solventes (metanol:cloroformo:heptano).⁹

Para el análisis estadístico, se implementó ANOVA de un factor seguido de las correspondientes pruebas *a posteriori*. La correlación entre factores se estimó por el método de Pearson. Las diferencias se consideraron significativas con un valor de p < 0.05. Se utilizó el programa informático SPSS® 11.5.

Resultados

La Tabla 2 muestra el perfil de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en los pacientes, subdivididos según el valor de HOMA-IR, y los controles.

Los valores medios de triglicéridos fueron mayores en ambos grupos de pacientes hemodializados, el aumento del grupo con mayor grado de resistencia a la insulina fue estadísticamente significativo. Tanto el HDLc como el LDLc no mostraron diferencias entre los dos grupos de hemodializados, pero resultaron más bajos en comparación con los controles. Con respecto al colesterol no HDL,

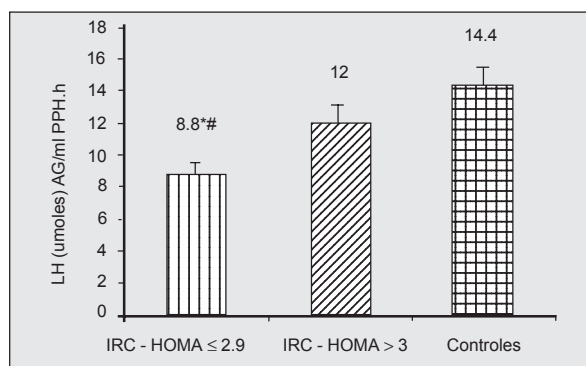
Tabla 2.

Grupos	Triglicéridos	Colesterol	HDLc	LDLc	Colesterol no HDL	Apo AI	Apo B
HOMA \leq 2.9	142 \pm 12.48	164 \pm 6.59*	44 \pm 2.20*	84 \pm 5.37*	120 \pm 6.64	126 \pm 3.97*	69 \pm 3.39*
HOMA > 3.0	191 \pm 33.15*	175 \pm 12.12	39 \pm 3.92*	92 \pm 8.61*	136 \pm 13.22	123 \pm 6.89	77 \pm 5.83
Control	97 \pm 9.99	198 \pm 9.08	55 \pm 2.56	120 \pm 8.65	139 \pm 8.78	143 \pm 6.09	85 \pm 5.28

ANOVA x1.

que representa las lipoproteínas con apoB, no se observaron diferencias entre pacientes y controles, lo cual puede atribuirse a los mayores valores de colesterol VLDL que presentaron los pacientes (HOMA-IR > 3.0 = 44 ± 8.40 mg/dl; HOMA-IR < 2.9 = 36 ± 3.11 ; controles = 22 ± 1.79 , $p < 0.01$).

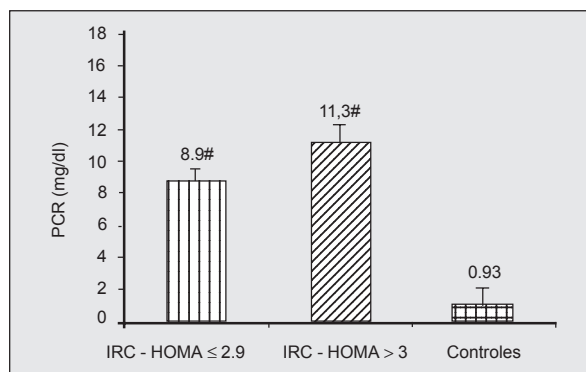
Los pacientes sin resistencia a la insulina presentaron menor actividad de la lipasa hepática, tanto con respecto a los pacientes con resistencia a la insulina como a los controles (Figura 1).



ANOVA X 1

Figura 1. Actividad de lipasa hepática (LH). * $p < 0.02$ vs. IRC con HOMA-IR > 3.0; # $p < 0.04$ vs. controles.

Los niveles de PCRas en ambos grupos de pacientes fueron más elevados en comparación con los controles, sin diferencias entre los dos grupos de hemodializados (Figura 2).



ANOVA X 1

Figura 2. Proteína C-reactiva (PCR) de alta sensibilidad. # $p < 0.03$ vs. controles.

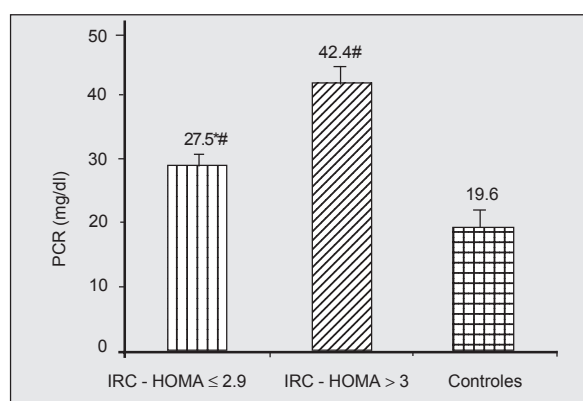
La medida de ácidos grasos libres se expresó en relación con la albúmina (ácidos grasos libres/albumina) y no se observaron diferencias entre los pacientes con resistencia a la insulina (0.88 ± 0.15 y 0.81 ± 0.15 , respectivamente), así como tampoco entre éstos y los controles (0.63 ± 0.08). No existió correlación entre PCRas y ácidos grasos libres/albumina.

La proporción de LDL pequeñas y densas fue mayor en los pacientes con HOMA-IR > 3.0 que en aquellos con HOMA-IR < 2.9 y, a su vez, la de ambos grupos fue mayor que en los controles (Figura 3).

($p < 0.002$), confirmando la relación conocida entre la actividad de la enzima y la formación de la subfracción de LDL (Figura 4).

Discusión

En el presente trabajo se evaluó el perfil lipídico-lipoproteico y el estado inflamatorio mediante PCRas, en una población de pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, agrupados según el grado de resistencia a la insulina, y comparados, a su vez, con

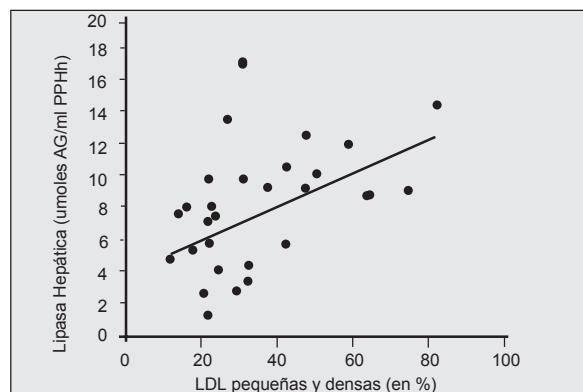


ANOVA X 1

Figura 3. Proporción de LDL pequeñas y densas (pyd). * $p < 0.02$ vs. IRC con HOMA-IR > 3.0; # $p < 0.04$ vs. controles.

un grupo control, con el fin de intentar responder si los pacientes hemodializados con mayor grado de resistencia a la insulina presentan un cuadro compatible con mayor riesgo cardiovascular.

Los dos grupos de pacientes hemodializados presentaron características similares con respecto a edad e índice de masa corporal. No se observaron diferencias en el perfil lipídico entre ellos. Al compararlos con el grupo control, los enfermos renales con mayor resistencia a la insulina mostraron mayor nivel de triglicéridos y ambos grupos presentaron niveles disminuidos de HDLc, lo que es compatible con las alteraciones típicas de la enfermedad renal crónica.^{10,11} Cabe destacar que ambos grupos de hemo-



Correlación Pearson

Figura 4. Correlación entre porcentaje de LDL pequeñas y densas y actividad de la lipasa hepática en pacientes hemodializados. AG: ácidos grasos libres; PPH: plasma posheparínico.

dializados presentaron niveles de LDLc significativamente disminuidos, lo que ya se ha descrito en estos pacientes como parte de un síndrome conocido como MIA (malnutrición-inflamación-aterosclerosis), asociado con riesgo cardiovascular y mortalidad incrementada.¹²

La hipertrigliceridemia en la enfermedad renal crónica está evidenciada por el aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos como las VLDL. Su incremento permitió que no se observaran diferencias entre los pacientes y controles en los valores de colesterol no HDL, que representa las lipoproteínas con apoB y cuyo poder discriminatorio de riesgo cardiovascular en esta población es discutido.^{13,14}

Por otro lado, la documentada disminución de la actividad de la enzima lipasa hepática en los pacientes hemodializados se observó claramente en los pacientes sin resistencia a la insulina.¹⁵ En el grupo con mayor grado de resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia compensadora induciría mayor actividad de la enzima, asemejándola a la de los controles. Previamente hemos descrito la presencia de LDL anómalas enriquecidas en triglicéridos, asociado a la baja actividad de la enzima lipasa hepática.¹⁵ Sin embargo, el incremento en la actividad de la enzima en los pacientes con resistencia a la insulina favorecería la formación de LDL pequeñas y densas. La lipasa hepática hidroliza los triglicéridos remanentes en las LDL y contribuye a la formación de la subfracción de LDL más pequeñas y más densas, la cual presenta mayor carácter aterogénico.¹⁶ Se debe tener en cuenta que el predominio de LDL pequeñas y densas es una alteración característica de la resistencia a la insulina.¹⁷

El aumento plasmático de ácidos grasos libres en ayunas también se asocia con la resistencia a la insulina y llevaría, entre otras alteraciones, al aumento de síntesis endógena de triglicéridos de VLDL, desencadenando un perfil plasmático aterogénico. Además, los ácidos grasos tienen por sí mismos un efecto lesivo y proinflamatorio.¹⁸ Sin embargo, no se encontró incremento de ácidos grasos libres en el plasma del grupo con mayor resistencia a la insulina. Esto obedecería a la disminución de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos de los pacientes renales.¹⁹ Tampoco existió asociación entre el índice ácidos grasos libres/albumina y PCRas, a través de la cual se evaluó el estado inflamatorio. En este sentido, corresponde señalar que la enfermedad renal es considerada un estado inflamatorio constante, y la PCR predice el riesgo cardiovascular aun en personas con valores lipídicos normales.²⁰ En nuestro estudio, ambos grupos de pacientes mostraron una concentración elevada de PCR en comparación con controles, sin diferencias significativas entre los subgrupos.

En resumen, en los pacientes hemodializados estudiados, la presencia de resistencia a la insulina concomitante con la enfermedad renal crónica en general no presentó un cuadro diferente al de los pacientes sin resistencia a la insulina, con excepción de la mayor proporción de LDL pequeñas y densas. Además, se podría deducir que el perfil que acompaña a los pacientes hemodializados con mayor grado de resistencia a la insulina difiere del observado frecuentemente en obesos o diabéticos tipo 2 sin insuficiencia renal, sin embargo no correspondería descartar que constituya un factor de riesgo cardiovascular agregado.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

Las autoras manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32:S112-S119, 1998.
- Chan D, Irish A, Dogra G, Watts G. Dyslipidaemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis* 196:823-834, 2008.
- Rigalleau V, Gin H. Carbohydrate metabolism in uraemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8(4):463-469, 2005.
- Lindblad YT, Axelsson J, Bárány P y col. Hyperinsulinemia and insulin resistance, early cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Blood Purif* 26(6):518-525, 2008.
- Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 21(8):810-817, 2004.
- Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA-IR index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron* 89(3):348-349, 2001.
- Bonneau G, Castillo Rascon MS, Pedrozo W, Ceballos B, Leiva R, Nlanco N, Berg G. Presencia de insulinorresistencia en Síndrome metabólico. *Rev Argent Endocrinol Metab* 43:215-231, 2006.

- Berg G, Muzzio ML, Wikinski R, Schreier L. A new approach to the quantitative measurement of dense LDL subfractions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14(2):73-80, 2004.
- Berg GA, Siseles N, González AI, Ortiz OC, Tempone A, Wikinski RW. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. *Menopause* 8(1):51-57, 2001.
- González AI, Schreier L, Wikinski W, Elbert A. Alteraciones del metabolismo lipoproteico en la insuficiencia renal crónica. Su relación con la aterogénesis. *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante* 25(4):153-158, 2005.
- Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi Ty col. Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Atherosclerosis* 131:229-236, 1997.
- Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl* 80:103-8, 2002.
- Nishizawa Y, Shoji T, Kakiya R, Tsujimoto Y y col. Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*

63(S84):S117-S120, 2003.

- Schreier L, González AI, Elbert A, Berg G, Wikinski R. Utility of non-high-density lipoprotein cholesterol in hemodialysis patients. *Metabolism* 53(6):1013-1015, 2004.
- González AI, Schreier L, Elbert A y col. Lipoprotein alterations in hemodialysis: differences between diabetic and nondiabetic patients. *Metabolism* 52(1):116-121, 2003.
- Kwiterovich PO. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol* 90(8A):30i-47i, 2002.
- Austin MA, Edwards KL. Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes. *Curr Opin Lipidol* 7(3):167-171, 1996.
- Rodríguez-Lee, Bondjers G, Camejo G. Fatty acid-induced atherogenic changes in extracellular matrix proteoglycans. *Curr Opin Lipidol* 18(5):546-53, 2007.
- Attman PO, Alaupovic P. Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int Suppl* 31(S16-S23), 1991.
- Yeun J, Levine R, Mantadilok V, Kaysen G. C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kid Dis* 35:469-476, 2000.

Prevalencia de *Helicobacter pylori* y de genes asociados a virulencia en biopsias gástricas

Prevalence of *Helicobacter pylori* virulence genes in gastric biopsies in Chilean patients over a 10-year period



Apolinaria García Cancino, Columnista Experta de SIIC, Profesor Asociado, Jefe Laboratorio de Patogenicidad Bacteriana, Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Concepción, Chile
Natalia Tralal Fernández, Licenciado en Ciencias Biológicas, Magíster en Microbiología, Universidad de Concepción, Concepción, Chile
Susana Pineda Contreras, Bioquímico, Candidato a Magíster en Microbiología, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

Esteban Paredes Osses, Licenciado en Bioquímica, Candidato a Magíster en Microbiología, Universidad de Concepción, Concepción, Chile
Carlos González Correa, Bioquímico, Magíster en Microbiología, Doctor en Ciencias, Universidad de Concepción, Concepción, Chile
Fernando Kawaguchi Padilla, Médico, Gastroenterólogo, Oncólogo, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

Abstract

Background: *Genes associated with virulence in Helicobacter pylori are good markers for prediction of risk of developing diseases due to persistent infection.*
Aim: *To establish the prevalence of cagA, vacA, babA2, iceA and dupA among Chilean patients over a 10-year period.*
Methods: *1 577 gastric biopsies (183 children), collected from January 2003 to December 2007, were analyzed by conventional PCR and bacteriological culture. The prevalence of the genes cagA, vacA (s1a, s1b, s2, m1, m2, i1 and i2), babA2, iceA (1 and 2) and dupA were investigated in 374 positive individuals.*
Results: *Prevalence of H. pylori in adults was 48.7%, with 23.7% of them presenting more than one infecting strain. Prevalence of genes was as follows: cagA 29.4%, vacAm1 52.7%, vacAm2 61.8%, vacAs1a 46.5%, vacAs1b 28.3%, vacAs2 41.7%, vacAi1 30.9%, vacAi2 12.0%, babA2 3.5%, iceA1 30.5%, iceA2 61.2% and dupA 28.9%. Ninety percent of agreement was observed in the prevalence of genes hpy, cagA, babA2, iceA and iceA2, by using DNA from both sources, but was only 67.6% for vacAs1a gene.*
Conclusion: *The results suggest that all the genes conserved their prevalence in this period with the exception of vacAm1 and babA2, in which there was increased prevalence. Nonetheless, the prevalence of the gene babA2 continues to be very low.*

Keywords: *Helicobacter pylori, prevalence, virulence gene*



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Resumen

Introducción: La detección de genes asociados a virulencia en *Helicobacter pylori* constituye un buen marcador genético para predecir riesgo de enfermedades asociadas a la persistencia del patógeno. **Objetivos:** Determinar la prevalencia de *cagA*, *vacA*, *babA2*, *iceA* y *dupA* en pacientes chilenos, durante 10 años de seguimiento. **Métodos:** Se analizaron las biopsias gástricas de 1 577 pacientes (183 niños) obtenidas entre enero de 2003 y diciembre de 2007, mediante PCR convencional y cultivo bacteriano. En 374 individuos positivos se investigó la prevalencia de *cagA*, *vacA* (*s1a*, *s1b*, *s2*, *m1*, *m2*, *i1* e *i2*), *babA2*, *iceA* (1 y 2) y *dupA*. **Resultados:** La prevalencia de *H. pylori* en adultos fue 48.7% y un 23.7% de los pacientes presentó más de un cepa bacteriana. La prevalencia por genes fue: *cagA* 29.4%, *vacAm1* 52.7%, *vacAm2* 61.8%, *vacAs1a* 46.5%, *vacAs1b* 28.3%, *vacAs2* 41.7%, *vacAi1* 30.9%, *vacAi2* 12.0%, *babA2* 3.5%, *iceA1* 30.5%, *iceA2* 61.2% y *dupA* 28.9%. Se observó un 90% de concordancia en la prevalencia de los genes *hpy*, *cagA*, *babA2*, *iceA* e *iceA2*, y un 67.6% para *vacAs1a*, cuando se comparó biopsia y cultivo como fuente de ADN. **Conclusiones:** La mayoría de los genes de virulencia han mantenido su prevalencia en el tiempo, excepto *vacAm1* y *babA2* que la han aumentado. Sin embargo, la prevalencia de *babA2* continúa siendo muy baja.

Palabras clave: *Helicobacter pylori, prevalence, genes de virulencia*

Introducción

La infección por *Helicobacter pylori* se establece en la mayoría de los individuos infectados en la región antropilórica del estómago, generando una inflamación crónica, asintomática y de larga duración, posiblemente debido a que los mecanismos defensivos inmunitarios del huésped fracasan en su eliminación.^{1,2} La persistencia de la infección en ciertos pacientes resulta en enfermedades graves, que progresan de gastritis crónica a úlcera péptica, gastritis atrófica, linfoma MALT y adenocarcinoma gástri-

co.³⁻⁵ A pesar de la alta prevalencia de la infección por *H. pylori*, sólo una minoría de individuos infectados evoluciona hacia una enfermedad maligna. Esto puede deberse a la diversidad genética entre individuos,⁶ a factores ambientales como el tipo de dieta, la edad de la primera infección⁷ y factores de virulencia específicos de la bacteria.^{8,9} El gen *cagA*, que codifica un antígeno inmunodominante, no se presenta en todas las cepas de *H. pylori*¹⁰ pero forma parte del islote de patogenicidad (*cagPAI*), que contiene 31 genes.¹¹ Por lo tanto, su detección molecular indica la presencia del PAI en el cromosoma del microorganismo.⁹ Las cepas *cag+* (cepas tipo I) se asocian a mayor virulencia al inducir daño gástrico visible, mientras que las cepas *cag-* (cepas tipo II) se asocian con menor virulencia y se comportan como bacterias comensales más que patógenas.¹¹ Otro gen de interés, *vacA*, codifica para la citotoxina vacuolizante, que se secreta en alrededor del 50% de las cepas de *H. pylori* y causa degeneración vacuolar de las

Recepción: 9/6/2008 - Aprobación: 17/12/2008
 Primera edición, www.siic.salud.com: 8/4/2009

Agradecimiento: A CONICYT Chile, que a través del Proyecto Fondec D0311105 hizo posible la financiación de gran parte de este trabajo; también a la Dirección de Investigación de la Universidad de Concepción, Chile, que a través de Proyectos Internos permitió iniciar esta línea de investigación.

Enviar correspondencia a: Apolinaria García Cancino, Universidad de Concepción Facultad de Ciencias Biológicas Departamento de Microbiología, Concepción, Chile apgarca@udec.cl

células gástricas epiteliales y ulceración de la mucosa gástrica.¹² El gen *vacA* presenta mosaico genético sobre la base de variaciones alélicas en las regiones media (alelos *m1* o *m2* y subtipos) y de señal (alelos *s1* o *s2* y subtipos) del gen.^{13,14} Específicamente, se ha demostrado que cepas *vacA s1/m1* poseen una elevada actividad citotóxica en comparación con cepas *s1/m2*, y que las cepas *s2/m2* no tendrían actividad citotóxica.¹³

También se ha demostrado que ciertos factores de adherencia bacteriana contribuyen a la patogenicidad de *H. pylori*.¹⁵⁻¹⁷ Así, la adhesina codificada por el gen *babA2* favorece una unión persistente entre el microorganismo y la célula epitelial gástrica, por unión de la célula bacteriana a través de su proteína BabA2 con antígeno de grupo Lewis B (Le^B) presente en la mucosa gástrica.¹⁸ Por lo tanto, cepas de *H. pylori babA2* positivas presentan mayor capacidad de adherencia, en cambio, las cepas *babA2* negativas se adhieren débilmente.¹⁸ Esta adherencia se asocia con altos niveles de infiltración linfocitaria, atrofia glandular, metaplasia intestinal e incremento de la proliferación epitelial, y se comunicó una asociación significativa con úlcera duodenal y cáncer gástrico.¹⁹ De acuerdo con Yu y col.,¹⁷ el gen *babA2* podría ser un marcador molecular útil para identificar pacientes con mayor riesgo de enfermedad grave asociada a infecciones por *H. pylori*. En este sentido, Alves Oliveira y col.,²⁰ en un estudio en Brasil, informaron una fuerte asociación entre *babA2* y la presencia de úlcera péptica o carcinoma gástrico.

Trabajos en relación con el gen *iceA* señalan que sus alelos son factores de virulencia específicos de determinadas enfermedades; así, algunos autores relacionan a *iceA2* con gastritis crónica y a *iceA1* con úlcera duodenal.²¹

Lu y col. describieron, en 2005, un nuevo gen asociado a virulencia, el gen *dupA* (*duodenal ulcer promoting*),²² el cual estaría asociado con una intensa infiltración de neutrófilos y con altos niveles de producción de IL-8 en el

antro, es decir, un gen promotor de úlcera duodenal y, lo más destacable, su presencia actuaría como un marcador de protección contra atrofia gástrica, metaplasia intestinal y cáncer gástrico. No se conoce su función, pero es homólogo a *VirB4*, que funciona como ATPasa en un sistema de secreción tipo IV. Arachchi y col., en 2007, en un estudio poblacional de la India,²³ apoyan la asociación de *dupA* con la úlcera duodenal, señalan además una asociación entre *dupA* y *cagA*.

Sin embargo, estudios recientes también discrepan en cuanto a la verdadera asociación que tendría *dupA* con las diferentes enfermedades gástricas. Argent y col.²⁴ analizaron pacientes de Bélgica, Sudáfrica, China y Norteamérica, y demostraron que *dupA* no tiene asociación con úlcera duodenal. Contrariamente a lo que sugieren Lu y col., ellos encuentran que este gen estaría asociado con cáncer gástrico. Un estudio reciente en población iraní (Douraghi y col., 2008)²⁵ indica que la presencia de *dupA* no está asociada a ningún trastorno gástrico en particular.

En 2007 Rhead y col. describieron un nuevo determinante de la toxicidad de la proteína VacA, al cual denominaron región intermedia *vacAi*, que presenta dos variantes polimórficas (*i1* e *i2*).²⁶ Según estos autores, *vacAi* tiene actividad vacuolizante propia y estaría asociado con adenocarcinoma gástrico de manera independiente y más fuerte que la asociación del tipo *vacAs* o *vacAm*, o del estado *cagA* es decir, es un mejor predictor de cepas de *H. pylori* con potencial carcinogénico que las ya mencionadas región señal y media del gen *vacA*.

En su estudio con 32 pacientes con cáncer gástrico y 43 con úlcera duodenal, ambas patologías presentaron el genotipo *s1/m1* y principalmente asociado a la variante polimórfica tipo *i1*. Las cepas *s2/m2* se asociaron todas con la variante tipo *i2*. Al comparar los porcentajes para cáncer gástrico y úlcera duodenal, determinaron que el genotipo *i1* se asocia significativamente con cáncer gástrico, ya que el 80% de los pacientes presentaba el genotipo *vacAi1*, mientras que sólo el 37% con úlcera duodenal se asoció a este genotipo.

Es importante considerar que la frecuencia de determinantes de virulencia y su asociación con enfermedades gastrointestinales varía considerablemente en diferentes regiones geográficas y que, en general, sería el conjunto de genes de virulencia que puede presentar una cepa de *H. pylori*, más que la presencia de un solo gen, lo que se asociaría con mayor gravedad de la lesión gástrica. Así, se ha informado que cepas *cagA*, *vacAs1m1* estarían asociadas a la manifestación de úlcera y cepas triple positivas *cagA*, *vacAs1*, *babA2* a úlcera, metaplasia y adenocarcinoma gástrico.^{19,27}

En Chile, más del 90% de los pacientes con úlcera péptica y el 42% de quienes consultan por dispepsia no ulcerosa están infectados por *H. pylori*.²⁸ A pesar de la elevada prevalencia de infección por *H. pylori* en nuestro país, aún son pocos los trabajos en genotipificación de cepas que incluyen los genes *cagA*, *vacA* e *iceA*,²⁹⁻³¹ y no se encuentran trabajos con respecto a los genes *dupA* y *vacAi*.

Por ello, el objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de *H. pylori* detectado en biopsias gástricas de pacientes chilenos adultos y pediátricos, y comparar su distribución a lo largo del tiempo (período 1998-2007), sobre la base de los genes *cagA*, *vacA* (*s*, *m*, *i*), *babA2*, *iceA* (1, 2) y *dupA*; y por último, determinar si existe mezcla de cepas de *H. pylori* en estas biopsias mediante la determinación de los alelos de *vacA* (*s1a*, *s1b* y *s2*) y de *iceA* (1 y 2).

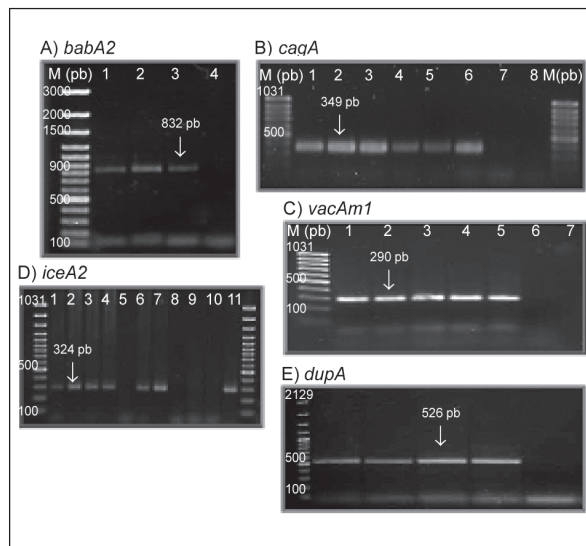


Figura 1. Detección mediante PCR convencional de genes de virulencia de *H. pylori* desde biopsias gástricas.

A) M (pb): marcador de peso molecular (Fermentas), 1: ADN biopsia paciente 361C, 2: ADN biopsia paciente 551A, 3: ADN cepa ATCC 43504 (control positivo), 4: ADN genoma humano (control negativo). B) M: marcador de peso molecular (Fermentas), 1-5: ADN biopsias pacientes (349C, 352A, 82A y C, 810A), 6: ADN cepa ATCC 43504 (control positivo), 7: ADN genoma humano (control negativo), 8: Blanco. C) M: marcador de peso molecular (Fermentas), 1-4: ADN biopsia pacientes (55A, 349C, 456A y C), 5: ADN cepa ATCC 43504 (control positivo), 6: ADN genoma humano (control negativo), 7: Blanco. D) M: marcador de peso molecular (Fermentas), 1-9: ADN biopsias pacientes (49A y C, 551A y C, 43A, 827A y C, 476A y C), 10: ADN genoma humano (control negativo), 11: ADN cepa ATCC 43504 (control positivo). E) M (pb): marcador de peso molecular (Fermentas), 1-4: ADN biopsias pacientes (121A, 132C, 119A y C).

Material y método

Biopsias

Se procesaron las biopsias gástricas provenientes de 1 577 pacientes (1 394 adultos y 183 niños) sometidos a endoscopia digestiva alta (EDA) por indicación médica y que acudieron a centros hospitalarios o clínicas particulares de diversas ciudades de Chile, entre enero de 2003 y diciembre de 2007. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para utilizar parte de la biopsia de la zona antral, del cuerpo o de ambas regiones, para cultivo y genotipificación. Se siguieron las recomendaciones del *European Helicobacter pylori Study Group* (1997).³²

Fueron excluidas todas aquellas biopsias de personas con tratamiento de erradicación de *H. pylori*, uso de antagonistas H₂, de inhibidores de la bomba de protones o de ambos, en las cuatro semanas precedentes a la endoscopia.

Cepas bacterianas, cultivo de *H. pylori* e identificación

Como controles se emplearon las siguientes cepas: *H. pylori* ATCC 43504 (*cagA*, *iceA2*, *vacAs1*, *vacAm1*, *babA2*); *H. pylori* 72A (*vacAs1b*, *vacAm2*, *dupA*), *H. pylori* 86C (*iceA1*), *H. pylori* 119A (*vacAi1*) y *H. pylori* 131C (*vacAi2*), aisladas en nuestro laboratorio.

Todos los cultivos se realizaron en agar Columbia suplementado con 5% de sangre de caballo e inhibidor de la microbiota acompañante (DENT), a 37°C, en microaerofilia (10% de CO₂), por cuatro días. Las colonias se identificaron mediante prueba de ureasa, catalasa y tinción de Gram y las cepas identificadas positivamente como *H. pylori* se almacenaron en caldo Trypticasa con 15% de glicerol a -70°C. Para el aislamiento de cepas clínicas, las biopsias gástricas se maceraron y homogenizaron en suero fisiológico y fueron cultivadas en iguales condiciones que las cepas control.

Extracción de ADN

Cada una de las biopsias (antro y cuerpo), mantenidas en suero fisiológico a 4°C, fueron procesadas utilizando el *kit* comercial Tissue DNA Etzna (GenLab). El ADN extraído se suspendió en agua destilada estéril libre de nucleasas y se procesó de inmediato o fue almacenado a -20°C hasta su uso. Para evaluar el rendimiento en la extracción de ADN se ocupó la presencia de productos de PCR del gen de beta-actina humana.

Para realizar la extracción de ADN a partir de cultivo, se preparó una suspensión celular desde un tapiz bacteriano de *H. pylori* (aproximadamente 10⁸ UFC/ml) en suero fisiológico estéril y se extrajo el ADN de acuerdo con el método descrito por Mazurier y col.³³ El ADN extraído se suspendió en agua destilada estéril libre de nucleasas y se procesó de inmediato o se almacenó a -20°C hasta su uso.

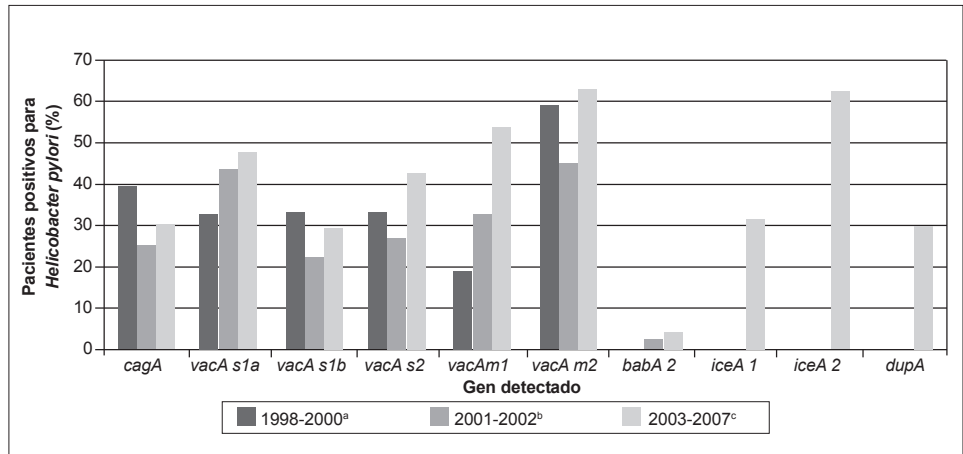


Figura 2. Distribución de los genes *cagA*, *vacA*, *babA2*, *iceA* y *dupA* de *H. pylori*, detectados durante el período 1998-2007 en pacientes con indicación de endoscopia digestiva alta.

^a Detección realizada a partir de ADN de cultivo de *Helicobacter pylori*. Martínez y col. Rev Méd Chile 129:1147-1154, 2001.

Durante este período no se realizó detección de genes *iceA*, *dupA* y *vacAi*.

^b Detección realizada a partir de ADN de cultivo de *Helicobacter pylori*. García y col. Rev Méd Chile 134:981-988, 2006.

Durante este período no se realizó detección de genes *iceA*, *dupA* y *vacAi*.

^c Detección a partir de ADN extraído desde biopsias gástricas.

Detección de los genes *cagA*, *vacA*, *babA2*, *iceA* y *dupA* por PCR convencional simple

Mediante PCR se detectó *H. pylori* en 768 pacientes adultos (ya sea en antro, en cuerpo o en ambos sitios). En 374 de ellos, escogidos al azar, las cepas de *H. pylori* se genotipificaron utilizando partidores para *cagA*, *vacA* (*s1a*, *s1b*, *s2*, *m1*, *m2*, *i1* e *i2*), *babA2*, *iceA* (*1* y *2*) y *dupA* descritos en la literatura (Tabla 1).

Las secuencias de los partidores utilizados, el tamaño de los productos esperados y las referencias para las condiciones de amplificación respectivas se describen en la Tabla 1. Cada mezcla de reacción contenía 0.7 U de Taq polimerasa (Invitrogen); MgCl₂ 2.5 mM, dNTPs 0.2 mM; 0.5 μM de cada iniciador en *buffer* de PCR (KCl 50 mM, Tris-HCl 10 mM (pH: 9.0), 0.1% Triton X-100) y 10 μl de ADN en un volumen final de 25 μl. Los productos de amplificación se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 1.7% (p/v) seguido de tinción con bromuro de etidio (0.5 μg/ml) y visualización mediante transiluminador UV.

Determinación de la existencia de mezclas de cepas de *H. pylori* mediante la amplificación por PCR simple de los genes *vacA* e *iceA*

Se determinó si existía mezcla de cepas de *H. pylori* en 628 muestras de biopsias gástricas de adultos (correspondientes a antro y cuerpo de 314 pacientes).

El criterio para decidir si había mezcla de cepas de *H. pylori* fue el siguiente: la detección de más de un alelo, ya fuera de *vacAs* y/o *vacAm* y/o de *iceA* en una muestra de biopsia, ya fuera del antro, del cuerpo o de ambos sitios en un mismo individuo.

Comparación de la prevalencia de los genes de virulencia de *H. pylori* en población adulta y pediátrica

Para realizar esta comparación se utilizó el dato de prevalencia de los diversos genes de *H. pylori* obtenido en 374 pacientes adultos (antes mencionando) con el porcentaje de niños positivos para *H. pylori* del total de la población pediátrica, que equivale a biopsias de antro o de cuerpo de 183 niños.

Correlación en la detección de un gen especie específico para *H. pylori* y de diversos genes asociados a virulencia

tanto en biopsias gástricas como a partir de los cultivos de sus biopsias.

Se determinó la correlación en la detección del gen especie específico para *H. pylori* (*hpy*) y de los diversos genes asociados a virulencia (*cagA*, *vacA*, *babA2*, *iceA* y *dupA*) en 72 biopsias gástricas y sus respectivos aislados clínicos subcultivados a partir del cultivo primario de estas biopsias.

Comparación de las prevalencias de genes asociados a virulencia en un seguimiento de 10 años

Se compararon los resultados de las prevalencia de algunos genes asociados a virulencia entre 1998 y 2007. Las comparaciones se hicieron empleando los datos obtenidos en distintos períodos, a partir de los cultivos o de biopsia. En los períodos 1998-2000 y 2001-2002, se emplearon sólo cultivos y no se realizó detección de los genes *iceA*, *dupA* y *vacAi*.²⁹ En el período 2003-2007, se utilizó ADN extraído desde biopsias gástricas (datos sin publicar).

Resultados

La pesquisa de genes de virulencia de *H. pylori*, ya sea directamente desde biopsias gástricas de pacientes con indicación de endoscopia digestiva alta o a partir del cultivo obtenido de esta biopsia, constituye una herramienta importante para detectar y caracterizar cepas específicas que presentan mayor potencial patogénico.

El análisis de 1 577 biopsias gástricas, provenientes de igual número de pacientes chilenos, de los cuales 183 eran niños, permitió la detección de *H. pylori* en 768 de los adultos, lo que equivale a una prevalencia de la bacteria en la población adulta sintomática de 48.7%.

En 374 de los adultos, seleccionados al azar, en que se detectó la bacteria, ya sea en antro o cuerpo, se realizó detección de los genes *cagA*, *vacA* (*s1a*, *s1b*, *s2*, *m1*, *m2*), *babA2*, *iceA* (1 y 2) y *dupA*, utilizando para ello partidores

descritos en la literatura (Tabla 1). En la Figura 1 se muestran los productos de la amplificación mediante PCR convencional para los genes de virulencia *cagA*, *vacAm1*, *babA2*, *iceA2* y *dupA* de *H. pylori* detectados en biopsias gástricas, y sus respectivos controles positivos, negativos y marcadores de peso molecular. Los porcentajes de detección para los diversos genes analizados fueron los siguientes: *cagA* en 29.4%, *vacAm1* en 52.7%, *vacAm2* en 61.8%, *vacAs1a* en 46.5%, *vacAs1b* en 28.3%, *vacAs2* en 41.7%, *vacAi1* en 30.9%, *vacAi2* en 12.0%, *babA2* en 3.5%, *iceA1* en 30.5%, *iceA2* en 61.2% y *dupA* en 28.9%.

Por otra parte, la prevalencia de *H. pylori* en la población pediátrica fue de 23%, considerando paciente *H. pylori* positivo con el mismo criterio que para la población adulta. Cabe destacar que sólo se pudieron detectar los diversos genes de virulencia en 31 muestras de biopsias de niños (datos no mostrados). Esto se debió a la dificultad de la toma de biopsia gástrica en los niños, lo que incidió en su calidad, ya que no permitió realizar una extracción de ADN eficiente para detectar los genes de virulencia en el total de las muestras pediátricas positivas por PCR para *H. pylori*. Pese a ello, se pudo observar que sólo el gen *cagA* presentaba una prevalencia similar en las poblaciones adulta y pediátrica (29.4% y 27.7%, respectivamente), ya que para los otros genes estudiados los porcentajes de detección variaron al menos en un 7%.

En cuanto a la detección de mezclas de cepas de *H. pylori* presentes en un mismo paciente (considerando sus muestras de antro y de cuerpo), se observó que un 23.7% de los adultos tenía más de un cepa bacteriana en su biopsia, ya que presentaban mezclas alélicas de genes *s1a*, *sb*, *s2* y/o *m1*, *m2* y/o *iceA1* y 2. Al realizar este análisis en la población infantil se obtuvo un 36% de mezcla con un número pequeño de pacientes (n = 31).

Los resultados de detección de los diversos genes tanto en biopsias como a partir de sus cultivos, muestran una buena correlación. Se observó más de un 90% de concordancia cuando se analizaron los genes *hpy*, *cagA*, *babA2*,

iceA1 e *iceA2*; la concordancia osciló entre 80% y 90% para los genes *vacAm1*, *vacAm2*, *vacAs1b* y *vacAs2*, y fue de un 70% para *dupA*. La menor concordancia, por debajo de 70%, se detectó para *vacAs1a* (Tabla 2).

Por último, en la Figura 2 se puede observar la comparación de las prevalencias para los diversos genes de virulencia de *H. pylori* en el período 1998-2007. Si bien no son totalmente comparables los datos con los períodos anteriores por diversas causas, como el número diferente, la detección a partir de biopsias o cultivos, en términos generales se puede

Tabla 1. Partidores utilizados en la detección de los genes de virulencia de *H. pylori* a partir de biopsias gástricas de pacientes chilenos.

Gen	Región	Secuencia	Tamaño amplicón (pb)	Referencia
<i>Hp</i>		Sentido: 5'CTGGAGAGACTAAGCCCTCC3' Antisentido: 5'ATTACTGACGCTGATTGTGC 3'	110	34
<i>cagA</i>		Sentido: 5'GATAACAGGCAAGCTTTGAGG 3' Antisentido: 5'CTGCAAAGATTGTTTGGCAGA 3'	349	29
<i>vacA</i>	<i>s1a</i>	Sentido: 5'GTCAGCATCACACCGCAAC 3' Antisentido: 5'CTGCTTGAATGCGCCAAAC 3'	190	13
<i>vacA</i>	<i>s1b</i>	Sentido: 5'AGCGCCATACCGCAAGAG 3' Antisentido: 5'CTGCTTGAATGCGCCAAAC 3'	187	13
<i>vacA</i>	<i>s2</i>	Sentido: 5'GCTAACAGGCCAAATGATCC 3' Antisentido: 5'CTGCTTGAATGCGCCAAAC 3'	199	13
<i>vacA</i>	<i>m1</i>	Sentido: 5'GGTCAAATGCGGTCATGG 3' Antisentido: 5'CCATTGGTACCTGTAGAAAC 3'	290	13
<i>vacA</i>	<i>m2</i>	Sentido: 5'GGAGCCCCAGGAAACATTG 3' Antisentido: 5'CATAACTAGCGCCTTGACAC 3'	352	13
<i>vacA</i>	<i>i1</i>	Sentido: 5'GTTGGGATTGGGGGAATGCCG3' Antisentido: 5'TTAATTTAACGCTGTTTGAAG3'	426	26
<i>vacA</i>	<i>i2</i>	Sentido: 5'GTTGGGATTGGGGGAATGCCG3' Antisentido: 5'GATCAACGCTCTGATTTGA3'	432	26
<i>babA2</i>		Sentido: 5'AATCCAAAAAGGAGAAAAAGTATGAAA 3' Antisentido: 5'TGTTAGTGATTTCGGGTAGGACA 3'	832	19
<i>iceA</i>	1	Sentido: 5'GTGTTTTTAACCAAAGTATC3' Antisentido: 5'CTATAGCCACTYTCCTTGCA 3'	240-247	36
<i>iceA</i>	2	Sentido: 5'GTTGGGTATATCACAAATTAT3' Antisentido: 5'TTRCCCTATTTCTAGTA 3'	124-342	36
<i>dupA</i>		Sentido: 5'ATAGCGATAACCAACAAGAT3' Antisentido: 5'-AAGCTGAAGCGTTTGTAAAG 3'	526	23

decir que los genes *cagA*, *vacAs1a*, *vacAs1b*, *vacAs2* y *vacAm2* han mantenido su prevalencia en una década. Por otra parte, los genes *vacAm1* y *babA2* han aumentado su prevalencia, pero cabe destacar que *babA2* continúa mostrando una muy baja prevalencia.

Discusión

Nuestro grupo de investigación se ha dedicado durante 12 años a caracterizar *H. pylori* en la población chilena, tanto en su resistencia a diversos agentes antibacterianos como sobre la base de sus genes de virulencia.^{29,36} Respecto de esto último, conocer los perfiles genéticos asociados a virulencia de cepas de *H. pylori* entrega información fisiopatológica útil, que puede tener consecuencias clínicas significativas.³⁷

Estudios de poblaciones de Oriente y Occidente señalan que tanto la prevalencia de *H. pylori* como la de sus genes de virulencia varían de acuerdo con la localidad geográfica y a la edad del individuo.^{16,38-40} Araya y col. informaron en 2004 una prevalencia detectada por PCR del 82.3% en pacientes provenientes de Temuco,³¹ una ciudad al sur de Concepción, mientras que para Colombia, Ecuador y Venezuela fue de 90%, 71.4% y 75%, respectivamente.⁴¹⁻⁴³ Nuestros resultados muestran una menor prevalencia de infección de *H. pylori* que lo informado hasta el momento en población chilena y latinoamericana.

Respecto de la diferencia en la prevalencia de genes de virulencia según la localización geográfica, estudios en Japón muestran una prevalencia de *babA2* cercana al 85%,¹⁵ en tanto que resultados obtenidos en población coreana presentaron 36.1% de cepas *babA2* positivas.¹⁶ A diferencia de estos estudios, en los diversos trabajos realizados por nuestro grupo, tanto a partir del ADN extraído de cultivos de *H. pylori* como de biopsias gástricas, el porcentaje de detección de este gen es bastante bajo, oscila entre 1.5% y 3.5%.

En el presente estudio (2003-2007) y en forma similar a lo observado en los dos anteriores en que se analizaron cepas aisladas en 1998-2000 y 2001-2002,^{29,36} se mantuvo relativamente estable la prevalencia del gen *cagA* y sigue siendo inferior al 40%. Este es un resultado interesante para comentar por la importancia de *cagA* como marcador de virulencia. Al comparar la detección de los genes de virulencia a partir de las biopsias gástricas en población adulta y pediátrica sólo para este gen, no hubo diferencias apreciables (27.7% adultos y 29.4% niños). Además, el porcentaje de concordancia en cuanto a su detección directamente desde la biopsia como a partir de cultivo es una de las más altas (91.2%).

Cabe destacar que, en general, la concordancia para los diversos genes fue bastante alta, lo que sugiere que los estudios de vigilancia epidemiológica de los genes de virulencia de *H. pylori* se pueden realizar tanto directamente desde las biopsias gástricas como desde los cultivos generados por ellas.

Al analizar la secuencia señal de *vacA* se observa un predominio del genotipo *vacAs1a* respecto de *vacAs1b* y de *vacAs2*. En cuanto a la región media del gen *vacA*, se observa que sigue siendo más frecuente el genotipo *vacAm2*, tanto en los aislamientos clínicos de *H. pylori* como en las muestras de biopsias. Para el gen *vacAm1* se detectó un aumento progresivo de su prevalencia en el tiempo.

Respecto del gen *iceA*, sólo investigado en nuestro último estudio, se observó un claro predominio del alelo *iceA2*,

Tabla 2. Concordancia en la detección de genes de virulencia de *H. pylori* en ADN extraído desde biopsias gástricas y desde sus cultivos en el mismo paciente.

Gen	Total de pacientes	Detección igual/diferente	Concordancia (%)
<i>hpy</i>	72	68/4	94.4
<i>cagA</i>	68	62/6	91.2
<i>vacAs1a</i>	68	46/22	67.6
<i>vacAs1b</i>	64	55/9	85.9
<i>vacAs2</i>	68	57/11	83.8
<i>vacAm1</i>	68	58/10	85.3
<i>vacAm2</i>	66	58/8	87.9
<i>babA2</i>	64	60/4	93.8
<i>iceA1</i>	66	61/5	92.4
<i>iceA2</i>	66	61/5	92.4
<i>dupA</i>	29	20/9	70.0

el cual algunos autores relacionan con gastritis crónica, a diferencia del alelo *iceA1* que es relacionado con úlcera duodenal.²¹ Resultados obtenidos en la población de la IX Región de Chile³¹ señalan que no se observó relación entre los alelos *iceA* y los hallazgos patológicos de la gastritis.

En nuestro último estudio, el gen detectado con mayor prevalencia junto a *vacAm2* fue *iceA2* (Figura 2). Este resultado es similar a lo informado en Brasil, donde se encontró una prevalencia para *iceA2* del 90%.⁴⁴ En Colombia,⁴¹ aunque el porcentaje fue menor (46.9%) el alelo *iceA2* presentó mayor frecuencia que *iceA1*, similar a nuestros hallazgos, y contrasta con lo comunicado inicialmente en Asia, donde el alelo predominante es *iceA1*.^{45,46} En nuestro trabajo, el porcentaje de pacientes que presentaron el gen *iceA1* fue similar a los países de la región, lo que muestra claramente que en Latinoamérica el alelo predominante es *iceA2*.

La detección del gen *dupA*, tanto en aislamientos clínicos de *H. pylori* como a partir de biopsias gástricas constituye el primer informe de la prevalencia de este gen en población chilena; al igual que para las variantes alélicas *vacAi1* y *vacAi2*. Por tanto, será interesante hacer el seguimiento de estos nuevos marcadores de virulencia.

Estudios de genotipificación de cepas de *H. pylori* de pacientes chilenos mostraron que la presencia del gen *cagA* o de la variante alélica *vacAs1* por sí solas no tendría un valor predictivo de riesgo de enfermedades gástricas graves. Sin embargo, cuando la cepa presenta el genotipo *cagA/vacA s1m1*, habría un mayor riesgo de enfermedad ulcerosa péptica.^{29,38}

Por otra parte, trabajos en población de la Región de la Araucanía (IX Región), Chile,³¹ concluyen que la presencia del gen *cagA* o de los alelos *s1/m1* del gen *vacA* se correlaciona directamente con la infiltración por neutrófilos y con la gravedad del daño epitelial, mientras que el genotipo *vacAs2/m2* se asocia en forma significativa con daño ligero de la mucosa o ausencia de daño.

Finalmente, datos no mostrados en este trabajo, dado que constituyen parte de una patente recientemente solicitada, relacionada con el desarrollo de un kit de detección molecular de cepas más virulentas de *H. pylori*, indican que los genes *cagA*, *vacAm1* y *dupA* constituyen los genes asociados a mayor riesgo de enfermedades graves en la infección por este microorganismo en población chilena.

De los resultados en su conjunto podemos mencionar las siguientes conclusiones: 1) un porcentaje considerable de biopsias gástricas presenta mezcla de cepas de *H. pylori*, lo que indica que existe presencia de infección múltiple en los pacientes; 2) una muy buena concordancia en la detección de los diversos genes de virulencia, ya sea directa-

mente desde la biopsia o de los aislamientos clínicos, indica que puede usarse indistintamente la biopsia o su cultivo en la genotipificación de cepas de *H. pylori* de población chilena sintomática; 3) el gen *cagA* ha mantenido su prevalencia en el tiempo, no presenta una diferencia apreciable en su prevalencia en población adulta y pediátrica y tiene una muy buena concordancia en biopsia y cultivo, lo que es de interés dada su importancia como marcador de virulencia, y 4) en forma similar a *cagA*, la mayoría de los otros genes estudiados han mantenido su prevalencia en el tiempo, excepto *vacAm1* y *babA2* que la han aumentado. Este último, a pesar de incrementarse, sigue teniendo una prevalencia muy baja.

Las proyecciones de nuestra investigación en este tema indican que se requiere seguir manteniendo una vigilancia epidemiológica de la bacteria en pacientes sintomáticos sobre la base de sus genes de virulencia, ya que sin duda existe una importante asociación de la infección por *H. pylori* con cáncer gástrico, úlcera péptica y otras enfermedades gastroduodenales. Además, aunque sólo algunos individuos presentan alguna sintomatología, la pesquisa de genes de virulencia en muestras gástricas constituye una herramienta importante para caracterizar y detectar cepas específicas que presentan mayor potencial patogénico.^{47,48}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Taylor D, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 13:42-59, 1991.
- Nilsson C, Sillen A, Eriksson L y col. Correlation between *cag* pathogenicity island composition and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases. *Infect Immun* 71:6573-6581, 2003.
- Marshall B. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 89:116-127, 1994.
- Foreman D y The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 341:359-362, 1993.
- Wotherspoon A, Dogliani C, Diss T. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342:575-577, 1993.
- Azuma T, Ito S, Sato F. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. *Cancer* 82:1013-1018, 1998.
- Kato I, Vivas J, Plummer M. Environmental factors in *Helicobacter pylori*-related gastric precancerous lesions in Venezuela. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 13:468-476, 2004.
- Yang J, Wang T, Wang H, Kuo C, Wang J y Wang W. Genetic analysis of the cytotoxin associated gene and the vacuolating gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from Taiwanese patients. *Am J Gastroenterol* 92:1316-1321, 1997.
- Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 113:321-333, 2004.
- Covacci A, Censini S, Bugnoli M. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:5791-5795, 1993.
- Censini S, Lange C, Xiang Z y col. *Cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encoded type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:14648-14653, 1996.
- Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 284:1328-1333, 1999.
- Atherton JC, Cao P, Peek RM JR, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 270:1771-1777, 1995.
- Van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R y col. Expanding allelic diversity of *Helicobacter pylori vacA*. *J Clin Microbiol* 36:2597-2603, 1993.
- Mizushima T, Sugiyama T, Komatsu Y, Ishizuka J, Kato M, Asaka M. Clinical relevance of the *babA2* genotype of *Helicobacter pylori* in Japanese clinical isolates. *J Clin Microbiol* 39:2463-2465, 2001.
- Lai CH, Kuo CH, Chen YC y col. High prevalence of *cagA* and *babA2* positive *Helicobacter pylori* clinical isolates in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 40:3860-3862, 2000.
- Yu J, Leung WK, Go MYY y col. Relationship between *Helicobacter pylori babA2* status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut* 51:480-484, 2002.
- Boren T, Normark S, Falk P. *Helicobacter pylori*: molecular basis for host recognition and bacterial adherence. *Trends Microbiol* 2:221-228, 1994.
- Gerhard M, Lehn N, Neumayer N y col. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:12778-12783, 1996.
- Alves O A, Santos A, Becattini G J y col. (2003) *babA2*- and *cagA*-Positive *Helicobacter pylori* Strains Are Associated with Duodenal Ulcer and Gastric Carcinoma in Brazil. *J Clin Microbiol* 41, 3964-3966.
- Caner V, Yilmaz M, Yonetci N y col. H. *pylori iceA* alleles are disease-specific virulence factors. *World J Gastroenterol* 13:2581-2585, 2007.
- Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol* 128:833-848, 2005.
- Arachchi HSJ, Kalra V, Lal B, y col. Prevalence of duodenal ulcer-promoting gene (*dupA*) of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in North Indian population. *Helicobacter* 12:591-597, 2007.
- Argent RH, Burette A, Miendje Deyi VY, Atherton JC. The presence of *dupA* in *Helicobacter pylori* is not significantly associated with duodenal ulceration in Belgium, South Africa, China, or North America. *Clin Infect Dis* 45 :1204-1206, 2007.
- Douraghi M, Mohammadi M, Oghalaie A, y col. *DupA* as a risk determinant in *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol* 57:554-562, 2008.
- Rhead J, Letley DP, Marjan Mohammadi M y col. A New *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterol* 133:926-936, 2007.
- Zambon CF, Navaglia F, Basso D, Rugge M y Plebani M. *Helicobacter pylori babA2*, *cagA*, and *s1vacA* genes work synergistically in causing intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 56:287-291, 2003.
- Prado V. Enfermedades infecciosas emergentes: ¿Un problema nuevo? *Rev Med Chile* 124:7-10, 1996.
- Martínez A, González C, Kawaguchi F y col. *Helicobacter pylori*: análisis de *cagA* y genotipificación de *vacA* en Chile. Detección de una cepa *s2/m1*. *Rev Med Chile* 129:1147-1153, 2001.
- Faúndez G, Troncoso M, Figueroa G. *CagA* and *vacA* in strains of *Helicobacter pylori* from ulcer and non-ulcerative dyspepsia patients. *BMC Gastroenterol* 2:20, 2002.
- Araya J, Anabalón L, Roa I y col. Relación de la genotipificación de *Helicobacter pylori* con la forma e intensidad de la gastritis en población adulta portadora de patología gástrica benigna. *Rev Med Chile* 132:1345-1354, 2004.
- Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 41(Suppl 2):S3, 1997.
- Mazurier S, Van de Giessen A, Heuvelman K, Wernars K. RAPD analysis of *Campylobacter* isolates: DNA fingerprinting without the need to purify DNA. *Lett Appl Microbiol* 14:260-262, 1992.
- Ho SA, Hoyle JA, Lewis FA y col. Direct polymerase chain reaction test for detection of *Helicobacter pylori* in humans and animals. *J Clin Microbiol* 29:2543-2549, 1991.
- Van Doorn LJ, Figueiredo R, Sanna A y col. Clinical relevance of *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol* 115:58-66, 1998.
- García A, Barra R, Delgado C y col. Genotipificación de aislados clínicos de *Helicobacter pylori* en base a genes asociados a virulencia *cagA*, *vacA* y *babA2*. Primer aislamiento de una cepa *babA2* positiva. *Rev Med Chile* 134:981-988, 2006.
- Navaglia F, Basso B y Plebani M. Touchdown PCR: a rapid method to genotype *Helicobacter pylori* infection. *Clin Chim Acta* 262:57-60, 1997.
- Podzorski R, Podzorski D, Wuertel A y Tolia V. Analysis of the *vacA*, *cagA*, *cagE*, *iceA* and *babA2* genes in *Helicobacter pylori* from sixty-one pediatric patient from the Midwestern united states. *Diagnos Microbiol Infect Dis* 46:83-88, 2003.
- Hehenberger P, Gretechel S. Gastric Cancer. *Lancet* 362(9380):305, 2003.
- Kim SY, Woo C, Lee YM y col. Genotyping *cagA*, *vacA* subtype, *iceA* and *babA* of *Helicobacter pylori* isolates from Korean patients, and their association with gastroduodenal diseases. *J Korean Med Sci* 16:579-84, 2001.
- Cittelly DMP, Huertas MG, Martínez JD y col. *Helicobacter pylori* genotypes in non atrophic gastritis, peptic ulcer disease, premalignant lesions and gastric cancer in Colombia. *Rev Med Chile* 130:985-989, 2002.
- Debets-Ossenkopp YJ, Reyes G, Mulder J y col. Characteristics of clinical *Helicobacter pylori* strains from Ecuador. *J Antimicrob Chemother* 51:141-145, 2003.
- Berrotteran A, Perrone M, Correnti M y col. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in the oral cavity and gastroduodenal system of Venezuelan population. *J Med Microbiol* 51:764-770, 2002.
- Ramadan AAA, Collares GB, Nogueira E y col. *IceA* Genotypes of *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Brazilian Children and Adults. *J Clin Microbiol* 39:1746-1750, 2001.
- Ito Y, Azuma T, Ito S. Sequence analysis and clinical significance of the *iceA* gene from *Helicobacter pylori* strains in Japan. *J Clin Microbiol* 38:483-488, 2000.
- Yamaoka Y, Kodama T, Gutiérrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between *Helicobacter pylori iceA*, *cagA*, and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol* 37:2274-2279, 1999.

El tratamiento antirretroviral puede convertir la infección por VIH en una enfermedad crónica

Advances in antiretroviral therapy may transform HIV infection into a chronic illness



María Paloma Geijo Martínez, Columnista Experta de SIIC
Jefe de Sección de Medicina Interna-Infecciosas, Medicina Interna,
Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

Abstract

In the period 1997 to 1999, our clinical trial of antiretroviral therapy (ART) of high efficacy (HAART), published in «Revista Clínica Española», revealed only 7 ART in two families with 2 protease inhibitors (PI) for HAART regimens to treat HIV infection. However, at present we have 22 ART with 10 PI (tipranavir and darunavir with better resistance profile). There are new ART families: nonnucleosides, and fusion (enfuvirtide), CCR5 (maraviroc) and integrase (raltegravir) inhibitors. Methadone programs have changed the treatment of the parenteral drug users. Associated pharmaceutical preparations and a small number of tablets, two tablets/day, or one tablet/day, augment adherence and reduce adverse effects (lipodystrophy). Regarding our hospital cohort of 488 patients, in the 2008 transversal study (patients on HAART), 82% have viral load (VL) less than 50 copies/ml and other 14% of the patients had VL of less than 500 copies/ml. These results do not coincide with those of our clinical trial (20% of patients had VL of less than 400 copies/ml). CD4 counts above 500/ml were present in 59.4% of the patients of the cohort, CD4 counts above 200/ml in 93.7%, and only 2.8% of the patients had less than 50 CD4/ml. At present, the general objective is to reduce the VL to less than 50 copies/ml; this is an important advance in the treatment of HIV infection and makes it a chronic infection.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, HAART, cohort



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Hay que tener en cuenta que nuestro estudio publicado en Revista Clínica Española en 2006: "Ensayo clínico comparativo de eficacia y seguridad de cuatro pautas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) en pacientes naïve con infección por VIH avanzada",¹ se efectuó en hospitales del ámbito comunitario (8 hospitales generales de la Comunidad de Castilla-La Mancha y 2 de la Comunidad de Madrid), de asistencia a la población general.

La inclusión de pacientes se llevó a cabo de 1997 a 1999 y se trataba de pacientes sin tratamiento previo, con criterios de infección por VIH avanzada (en ese entonces no se

Resumen

A diferencia de nuestro ensayo clínico de tratamiento antirretroviral (AR) de gran actividad (TARGA) publicado en «Revista Clínica Española», que se llevó a cabo de 1997 a 1999, en el que sólo había 7 AR de dos familias con 2 inhibidores de la proteasa (IP) para el TARGA de la infección por VIH; actualmente tenemos 22 AR con 10 IP (tipranavir y darunavir con mejor perfil de resistencia). Hay nuevas familias: no análogos de los nucleósidos; inhibidores de la fusión (enfuvirtide), del CCR5 (maraviroc) y de la integrasa (raltegravir). El tratamiento de los usuarios de drogas por vía parenteral ha cambiado con programas de metadona. La adhesión aumenta con preparados asociados y menor número de comprimidos a dos al día y a uno al día y reduce efectos adversos (lipodistrofia). Respecto de la cohorte de nuestro hospital de 488 pacientes, en el estudio transversal del 2008 (pacientes en seguimiento con TARGA), un 82% tienen carga viral (CV) menor de 50 copias/ml, y otro 14%, menor de 500 copias/ml. Estos resultados contrastan con los de nuestro ensayo clínico (20% con CV menor de 400 copias/ml). Presentan CD4 mayor de 500/ml: 59.4% de los pacientes de la cohorte, CD4 mayor de 200/ml: 93.7% y un 2.8% CD4 menor de 50/ml. Actualmente el objetivo general es disminuir la CV por debajo de 50 copias/ml, avance importante en el tratamiento de la infección por VIH para convertirla en una infección crónica.

Palabras clave: infección VIH, tratamiento antirretroviral, TARGA, cohorte

usaban antirretrovirales en pacientes con infección temprana por VIH).

El trabajo se efectuó en coincidencia con que el hecho de a finales de 1996 el uso clínico de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITRN) estaba limitado por sus efectos adversos y por la emergencia de mutantes del VIH resistentes a esos fármacos, en tanto los inhibidores de la proteasa (IP) habían incrementado de forma considerable la eficacia del tratamiento de los pacientes infectados por el retrovirus. Los IP se utilizaban asociados a otros fármacos antirretrovirales, en general uno o dos ITRN, lo que conformaba la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Sólo había en ese momento 7 antirretrovirales aprobados, de los que 5 eran análogos de los nucleósidos (AN): didanosina (DDI), lamivudina (3TC), estavudina (D4T), zidovudina (ZDV) y zalcitabina (DDC), y tan sólo 2 IP: indinavir (IDV) y ritonavir (RTV).¹

Recepción: 13/3/2008 - Aprobación: 17/11/2008
Primera edición, www.siic.salud.com 18/2/2009

Enviar correspondencia a: María Paloma Geijo Martínez, Hospital Virgen de la Luz, 16002, Cuenca, España
mgeijo@sescam.jccm.es

A diferencia del momento en que se realizó nuestro estudio, ahora se comercializan 22 antirretrovirales y uno más se encuentra en acceso expandido –un ITR no nucleósido (ITRNN): etravirina (TMC 125)²– (Tabla 1). La zalcitabina y el nelfinavir ya no están disponibles en 2008 debido a su amplio perfil de efectos secundarios y tolerancia en el primero, y a la toxicidad en algunos lotes de producción en el segundo caso. Todo este cambio en el arsenal de antirretrovirales se ha hecho a expensas también de añadir nuevas familias. La primera, que fue introducida poco después de terminar la incorporación de pacientes en nuestro ensayo clínico, es la de los ITRNN como nevirapina (NVP) y efavirenz (EFV). La delavirdina no está aprobada para su uso en Europa, pero sí en EE.UU.

Nuevos fármacos antirretrovirales

Más recientemente, se han licenciado otras nuevas familias de fármacos con diferente mecanismo de acción para su uso en estos pacientes. En concreto, respecto de las dianas para la inhibición de la entrada del VIH a la célula blanco, a partir de 2003 se ha comercializado el inhibidor de la fusión denominado T-20, enfuvirtide (ENF), fundamentado en los resultados del estudio TORO³. El inconveniente con este fármaco es su administración por vía parenteral, dos veces al día y que además produce nódulos subcutáneos en el lugar de la inoculación.

Las dos últimas familias que se han incorporado como alternativas terapéuticas en 2008 son la de los inhibidores del correceptor CCR5, con maraviroc (MVC), también dentro de la inhibición de la entrada del VIH a la célula, pero con la ventaja de que se trata del primer antirretroviral que actúa a este nivel y que puede administrarse por vía oral. La otra familia de antirretrovirales con un nuevo mecanismo de acción es la de los inhibidores de la integrasa,

debe ser utilizado junto con otros dos antirretrovirales a los que el virus sea sensible, puesto que de lo contrario podría desarrollarse resistencia con facilidad. Actualmente se recomienda administrar enfuvirtide en el momento de cambio de antirretroviral debido a fracaso virológico, pero cuando se consiga una carga viral indetectable, en tres o cuatro meses, se podría retirar esta droga inyectable.

Inhibidores de la proteasa

También han significado un avance en el arsenal de fármacos para pacientes pretratados los nuevos IP como el tipranavir (TPV), según lo demostrado en el estudio RESIST,⁶ aunque con la precaución de vigilar su hepatotoxicidad a través de la elevación de las enzimas hepáticas, y el último en incorporarse, a finales de 2007, el darunavir (DRV), con mejores resultados incluso en el estudio POWER.⁷ Estos últimos antirretrovirales (enfuvirtide, tipranavir, darunavir, maraviroc y raltegravir) han sido aprobados en España para su uso en pacientes pretratados, en los que el objetivo actual del tratamiento está cambiando. En este sentido, aun en estos pacientes se trata de alcanzar una carga viral indetectable, a diferencia de dos años atrás, cuando se mantenían con cargas virales detectables a pesar de recibir TARGA, con el riesgo subsiguiente de desarrollar resistencia a los fármacos del esquema utilizado. Respecto de su uso en pacientes sin tratamiento previo, requerirían estudios controlados de no inferioridad y habría que valorar su mayor costo.²

Importancia de la adhesión según el grupo de riesgo

Los pacientes VIH positivos en seguimiento en España pertenecen, en su mayor parte, al grupo de riesgo de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). Además, en el momento de realizar nuestro estudio anterior, había pocos pacientes en programa de sustitución con metadona, por lo que alrededor de un 38% de los pacientes (un porcentaje alto) abandonaron el tratamiento antirretroviral y la mayoría de las finalizaciones prematuras (60%) no fueron causadas por efectos adversos sino por abandono voluntario. Este es otro ítem que ha cambiado de forma importante, puesto que las unidades de desintoxicación diseminadas actualmente por toda la geografía española favorecen la inclusión y la adhesión al tratamiento, coincidiendo con la abstinencia de drogas. De tal forma que aunque del porcentaje de pacientes VIH positivos en seguimiento actualmente en nuestra unidad, el 68% pertenece al grupo de riesgo UDVP, la mayoría son ex UDVP, y participan en el programa de metadona o ya están reintegrados totalmente, sin tratamiento sustitutivo, y desempeñando un trabajo en la sociedad, por lo tanto, con poco riesgo de abandono voluntario del tratamiento antirretroviral.⁸

También ha contribuido a aumentar la adhesión el menor número de comprimidos del esquema terapéutico, que en nuestro estudio publicado era de 16 y en la actualidad se ha podido reducir incluso a 2 comprimidos por día, con preparados asociados: (ABC + 3TC, o TDF + FTC, junto con EFV) reduciendo asimismo el número de tomas a una al día (QD). Existen actualmente otros esquemas de administración QD, con IP, como los mismos preparados asociados con fosamprenavir (FPV) con RTV 100 mg o atazanavir (ATV) con ritonavir y sin él. Actualmente está pendiente la aprobación en España de un preparado asociado con tres antirretrovirales (TDF + FTC + EFV) en el mismo comprimido, con lo que el esquema de TARGA se reduciría a 1 comprimido por día.

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales comercializados en España (2008).

RTI-AN		IP	
* Abacavir	ABC	* Amprenavir	APV
* Didanosina	DDI	* Fosamprenavir	FPV
* Emtricitabina	FTC	* Atazanavir	ATV
* Lamivudina	3TC	* Indinavir	IDV
* Estavudina	D4T	* Lopinavir	LPV
* Zidovudina	ZDV	* Ritonavir	RTV
* Tenofovir	TDF	* Saquinavir	SQV
		* Tipranavir	TPV
		* Darunavir	DRV
RTI-NN		Inhibidor de la fusión	
* Efavirenz	EFV	* Enfuvirtide	T-20
* Nevirapina	NVP	Inhibidor CCR5	
		* Maraviroc	MVC
Inhibidor de la integrasa			
* Raltegravir (MK-0518)			

RTI-AN: inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de los nucleósidos.
RTI-NN: inhibidores de la transcriptasa inversa, no análogos de los nucleósidos.

IP: inhibidores de la proteasa.

cuyo primer representante comercializado, en marzo de 2008, es el raltegravir, MK-0518 (RTG), que por pertenecer a una nueva familia tiene la ventaja de no presentar resistencia cruzada con los otros fármacos que recibían los pacientes infectados por VIH hasta ahora.

Algunas salvedades respecto de estas dos nuevas familias de antirretrovirales son que el maraviroc, aprobado de acuerdo con los resultados del estudio MOTIVATE,⁴ requiere realizar previamente un estudio de tropismo para determinar que el receptor que utiliza el VIH para ingresar a la célula es CCR5 y no CX4. El raltegravir, a pesar de los buenos resultados obtenidos en el estudio BENCHMARK,⁵

Tabla 2. TAR recomendado en pacientes VIH sin tratamiento previo. Gesida 2007/2008.

AN		NN o IP	
Preferente		Preferente	
TDF		EFV	
ABC	FTC	LPV/rtv	
ZDV	o	fosAMP/rtv	
Alternativas	+	Alternativas	
d4T	3TC	NVP	
ddl		ATV/rtv	
		SQV/rtv	
		ATV	
No IP o NN: ABC + 3TC + ZDV			

Análogos de los nucleósidos (AN): tenofovir (TDF), abacavir (ABC), zidovudina (ZDV), emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), estavudina (D4T), didanosina (DDI). *No análogos de los nucleósidos (NN):* efavirenz (EFV), nevirapina (NVP). *Inhibidores de proteasa (IP):* lopinavir/ritonavir 200 mg. (LPV/rtv), fosamprenavir/ritonavir 200 mg. (fosAMP/rtv), atazanavir/ritonavir 100 mg. (ATV/rtv), saquinavir/ritonavir 200 mg. (SQV/rtv), atazanavir (ATV).

Además, se ha reducido el número de efectos adversos tanto a corto plazo (tolerancia digestiva de altas dosis de RTV o IDV, cólico reno-ureteral con IDV, anemia con AZT y neuropatía con DDI o D4T) como a largo plazo, fundamentalmente las alteraciones metabólicas (aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos, hiperglucemia) o lipodistrofia (lipoatrofia fundamentalmente, sobre todo en relación con D4T e IP antiguos) y que ha disminuido con los nuevos análogos de los nucleósidos: tenofovir (TNF), lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC) o los nuevos IP: atazanavir (ATV) o fosamprenavir (fosAMP). De tal forma que actualmente muchos de nuestros pacientes que estaban controlados con carga viral indetectable en nuestra unidad, han podido simplificar el tratamiento antirretroviral, con objeto de evitar efectos adversos y disminuir el número de tomas, dejando en segundo lugar, sólo como alternativa, algunos fármacos de los que utilizábamos en nuestro estudio, como D4T o DDI (Tabla 2). Nuestro hospital ha participado en múltiples estudios y ensayos clínicos multicéntricos españoles, tanto en estudios de eficacia, de adhesión, como de tolerabilidad de fármacos.⁹⁻¹³

Posibles esquemas terapéuticos

Tras muchos años de estudios clínicos con TARGA efectuados en todos los estadios evolutivos de la infección por el VIH, la TARGA de elección se basa en combinaciones de al menos tres fármacos. La adhesión tiene un papel primordial en la duración de la respuesta antiviral. Debe intentarse con los esquemas mejor tolerados y que mejor se adapten a los hábitos del paciente. La situación clínica, la cifra de linfocitos T CD4 + y la carga viral de ARN del VIH constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para monitorizar su efectividad.

Hoy, nuestros pacientes sin tratamiento previo, al igual que en la mayoría de los centros hospitalarios españoles, reciben los esquemas de TARGA basados en las pautas indicadas por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) en su guía de 2007² –en Internet actualmente se halla en revisión la edición 2008–, en la que se denominan “pautas preferentes” las avaladas por mayor número de ensayos clínicos de duración prolongada, que tienen una eficacia y durabilidad óptimas, con tolerabilidad aceptable y fáciles de usar. Las “pautas alternativas” son aquellas con eficacia en ensayos clínicos, pero con menor número de pacientes o con más efectos adversos o más complejas de tomar.

En el momento actual hay diversos esquemas de eficacia similar y hay que tener en cuenta los costos. Como terapia de inicio puede utilizarse 2 ITRN+ EFV o 2 ITRN + 1 IP potenciado (los ITRN IP potenciado e ITRNN preferen-

Eventos adversos

tes). La combinación de 3 ITRN (zidovudina + lamivudina + abacavir) es una alternativa (Tabla 2). En relación con los pacientes pretratados ha cambiado el objetivo, sobre todo en pacientes muy experimentados, en los que actualmente el objetivo del tratamiento debe ser disminuir la carga viral por debajo de los límites de detección de los métodos comerciales disponibles (< 50 copias/ml) durante el mayor tiempo posible. Lo que va suponer un avance importante en el tratamiento y la historia natural de la infección por VIH, de forma que se pueda convertir en una infección crónica.

Importancia de las pruebas de resistencia

Actualmente tenemos disponible una prueba en nuestros hospitales, el Test de Resistencia del VIH a fármacos antirretrovirales, que ha colaborado a mejorar nuestros resultados, como valoraremos a continuación. En concreto, en nuestro hospital tenemos la técnica de genotipo, que utilizamos de forma rutinaria tanto en pacientes sin tratamiento previo (antes de comenzar la primera TARGA), así como en los pacientes con fracaso virológico, antes de cambiar el esquema antirretroviral. Hemos participado asimismo en varios estudios en materia de resistencia: un estudio de fenotipo virtual,¹⁴ patrocinado por el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, y otro estudio de genotipo respecto de IP, a nivel nacional, patrocinado por el Hospital Carlos III de Madrid,¹⁵ y otro estudio en pacientes sin tratamiento previo.¹⁶ Todas estas mejoras en el seguimiento nos han llevado a unos resultados que no podíamos prever cuando comenzamos nuestro ensayo en 1997.

Nuestra experiencia y resultados

Respecto de la cohorte de nuestro hospital, es de 488 pacientes, pertenecientes al grupo VACH (que es una cohorte española prospectiva de 10 800 pacientes con VIH, de 19 hospitales, que incluye toda la geografía nacional, que realiza estudios de práctica clínica real, tanto epidemiológicos como clínicos.¹⁷⁻¹⁹) En el estudio transversal realizado en la base de datos de nuestro hospital en 2008, de todos los pacientes VIH positivos en seguimiento activo, un 9.6% son pacientes que nunca han recibido antirretrovirales, un 8.4% han recibido antirretrovirales con anterioridad y los han suspendido –el 90% a petición propia– y el resto de los pacientes, 82%, están recibiendo activamente antirretrovirales.

De los pacientes de nuestra cohorte en tratamiento activo con TARGA, el 41.1% recibe tratamiento con un ITRNN (EFV o NVP) y el 40.4% con un IP (potenciado o no) asociado a 2 ITRN, en tanto que el porcentaje de pacientes que reciben fármacos de las nuevas familias –inhibidores de fusión (ENF), inhibidores del CCR5 (MVC) o inhibidores de la integrasa (RTG)– es 4.8%. Algunos pacientes reciben esquemas de TARGA que incluyen un ITRNN y un IP. Un 82% de los pacientes en seguimiento activo –incluyendo tanto aquellos en su primer esquema de TARGA como en tratamientos sucesivos– tienen carga viral indetectable (< 50 copias/ml), y otro 14% adicional < 500 copias/ml), entre los que hay pacientes con escapes virales, pero con buen control crónico de su infección; por lo que el porcentaje de pacientes en seguimiento tributarios a cambio de TARGA por fracaso virológico sería de 10% a 18% de los pacientes, con vistas al buen control virológico en la totalidad de los casos. Esto surge de incluir a aquellos pacientes con CV de entre 50 y 500 copias/ml, que no están en fallo virológico sino que presentan escapes virológicos puntuales o transitorios.

Presentan CD4 mayor de 500 células/ml: 59.4%, CD4 mayor de 200 células/ml: 93.7% (incluidos aquellos con más de 500 células/ml) y sólo 2.8% de los pacientes tienen CD4 menor de 50 células/ml. Estos resultados contrastan con los obtenidos en el momento en que realizamos nuestro ensayo clínico:¹ 20% de pacientes presentaban carga viral < 400 copias/ml (no ya < 50 copias/ml, límite que la técnica usada en ese momento no permitía). Con lo que se produce la paradoja de que los resultados de práctica real actuales (que como todos sabemos suelen ser peores que los de un ensayo clínico); en este caso, gracias a los avances en la TARGA producidos a lo largo de estos años, tanto en número de fármacos como en facilidad de toma para aumentar la adhesión, son mejores. En el grupo en el que más hemos notado el cambio de resultados, así como la mejoría de seguimiento, son los pacientes UDVP y, en ellos, los tratamientos sustitutivos con metadona son sensiblemente mejores y reglados, con disminución progresiva de la dosis e incluso con su retirada definitiva sin que se produzca recidiva en el consumo activo.

Coinfección VIH/VHC

El problema que cobra más importancia en la actualidad es el tema de la coinfección por VIH y hepatitis C (VHC), pues se trata de pacientes que contrajeron el VHC antes que el VIH, y que por tanto tienen fibrosis hepática en mayor porcentaje que los coinfectados.²⁰ En los últimos tres años, hemos tenido mortalidad, no ya por el VIH, puesto que esta infección está bien controlada, sino por cirrosis hepática o hepatocarcinoma, en dos pacientes. Por tanto, aunque el tratamiento actual de la hepatitis C no

es satisfactorio, debemos aumentar el porcentaje de sujetos tratados por hepatitis C en los pacientes coinfectados, que en nuestra serie, es sólo un 14% de todos los coinfectados.

Conclusión

Por último, es necesario recalcar la importancia del diagnóstico precoz de la infección por VIH, porque el mayor porcentaje de mortalidad por infecciones oportunistas se produce en aquellos con diagnóstico tardío,²¹ por conocer el diagnóstico de infección por VIH en el momento de una infección oportunista con gran inmunosupresión, como ha ocurrido también en algunos pacientes de nuestra serie. Sin embargo, en pacientes crónicos en TARGA, incluso aquellos con mala adhesión, el problema principal que tienen es la aparición de resistencias; mientras que se ha comprobado que el hecho de que continúen tomando los antirretrovirales tiene cierta ventaja respecto del mantenimiento de su cifra de CD4 y potencialmente aumentar su supervivencia, aunque no esté controlada la replicación viral,²² por lo que ahora se recomienda no interrumpir el tratamiento antirretroviral en aquellos pacientes con virus multiresistente.

En pacientes con escasas opciones terapéuticas puede adoptarse un tratamiento no supresor que no comprometa la eficacia de futuros fármacos, buscar tratamientos cómodos, con pocos efectos adversos y que de alguna manera disminuyan la capacidad replicativa viral. Entonces es aconsejable incluir 3TC o FTC para seleccionar y mantener la mutación M184V y con ello disminuir la capacidad de replicación viral.²

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

La autora manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Geijo Martínez MP, Maciá Martínez MA, Solera Santos J, Barberá Farré JR, Rodríguez Zapata M, Marcos Sánchez F, Martínez Alfaro E, Cuadra García-Tenorio F, Sanz Moreno J, Moreno Mendaña JM, Beato Pérez JL, Sanz Sanz J y miembros del GECMEI. Ensayo clínico comparativo de eficacia y seguridad de cuatro pautas de tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TARGA) en pacientes naïve con infección por VIH avanzada. Rev Clin Esp 206(2):67-76, 2006.
- Panel de expertos de Gesida y PNS. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2007). Enferm Infecc Microbiol Clin 25(1):32-53, 2007.
- Raffi F, Katlama C, Saag M, Wilkinson M, Chung J, Smiley L, et al. Week-12 response to therapy as a predictor of week 24, 48, and 96 outcome in patients receiving the HIV fusion inhibitor enfuvirtide in the t-20 versus optimized regimen only (TORO) trials. Clin Infect Dis 42(6):870-877, 2006.
- Van der Ryst E, Westby M. Changes in HIV-1 co-receptor tropism for patients participating in the Maraviroc Motivate 1 and 2 clinical trials. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Abstract H-715, 2007.
- Grinsztajn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. Lancet 369(9569):1261-1269, 2007.

- Temesgen Z, Feinberg J. Tipranavir: a new option for the treatment of drug-resistant HIV infection. Clin Infect Dis 45(6):761-769, 2007.
- Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with hiv-1 infection in power 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. Lancet 369(9568):1169-1178, 2007.
- Wohl AR, Garland WH, Valencia R, Squires K, Witt MD, Kovacs A et al. A randomized trial of directly administered antiretroviral therapy and adherence case management intervention. Clin Infect Dis 42(11):1619-1627, 2006.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, Kindelan JM, Carmona A, Juega J, Ocampo A, on behalf of the GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV infected patients: The Geema Study. AIDS 16(4):605-613, 2002.
- Valer L, Mendoza C, González de Requena D, Labarga P, García-Henarejos A, Barreiro P, Guerrero F, Vergara A, Soriano V, on behalf of the Fortogene Spanish Study Group. Impact of HIV genotyping and drug levels on the response to salvage therapy with saquinavir/ritonavir. AIDS 16(14):1964-1966, 2002.
- Palacios R, Santos J, Camino X, Arazo P, Torres Perea R, Echevarría S, Ribera E, Sánchez de la Rosa R, Moreno Guillen S, for the Recover Study Group. Treatment-limiting toxicities associated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy: a prospective, observational study. Current

- Therapeutic Research 66(2):117-129, 2005.
- Libre JM, Domingo P, Palacios R, Santos J, Perez-Elias MJ, Sánchez de la Rosa R, Miralles C, Antela A, Moreno S, the Lipo-Rec Study Group. Sustained improvement of dyslipidaemia in haart-treated patients replacing stavudine with tenofovir. AIDS 20(10):1407-1414, 2006.
- Collazos J, Knobel H, Casado JL, on behalf of the Grupo Español para el Estudio Multifactorial de la Adherencia (GEEMA). CD4 count and viral load time-courses in patients treated with highly active antiretroviral therapy and association with the CDC staging system. HIV Medicine 7(8):504-513, 2006.
- Muñoz V, Pérez-Elias MJ, García-Arata I, Muñoz V, Santos I, Sanz J, Abraira V, Arribas JR, González J, Moreno A, Dronda F, Antela A, Pumares M, Martí-Belda P, Casado J, Geijo P, Moreno S, the Realivirfen Study Group. Phenotype or virtual phenotype for choosing antiretroviral therapy after failure: a prospective randomized study. Antiv Ther 8:577-584, 2003.
- Valer L, De Mendoza C, V Soriano V, worked on behalf of Fortogene Study Group. Predictive value of drug levels, HIV genotyping, and the genotypic inhibitory quotient (GIQ) on response to saquinavir/ritonavir in antiretroviral-experienced HIV-infected patients. J Med Virol 77(4):460-464, 2005.
- Guerrero A, Cañizares A, Tomás S, Velasco D, Cartelle M, y Grupo de estudio para las Resistencias Primarias del VIH en España. Prevalencia de resistencia a los fármacos antirretrovirales en pacientes españoles infectados por el VIH y sin tratamiento previo. Enferm Infecc Microbiol Clin 23(10):605-8, 2005.

El uso continuado de monitores de computación no parece afectar la salud ocular

Prolonged use of data display units appears not to cause eye disorders



Lourdes Margarita Moreno Pérez, Columnista Experta de SIIC, Médico Especialista de Oftalmología, Profesor de Oftalmología de la Facultad de Medicina, Policlínico Docente "Dr. Tomás Romay", La Habana, Cuba

Lorenzo Felipe Herrera Ramos, Especialista de I Grado de Oftalmología, Profesor Instructor, Policlínico Docente "Dr. Tomás Romay", La Habana, Cuba

Romina Herrera Moreno, Médico General, Policlínico Docente Eduardo Díaz Ortega, Guanajay, Cuba

Ediel Peraza Martínez, Técnico en Sistemas Informáticos, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba

Jesús Lorenzo Hernández Méndez, Licenciado en Educación. Especialista en Química, Profesor auxiliar adjunto, Instituto Superior Pedagógico Rubén Martínez Villena, La Habana, Cuba

Reynaldo Rodríguez Camiño, Especialista en Ciencias de la Información y Bibliotecología, Profesor Asistente Informática Médica, Facultad de Ciencias Médicas Oeste de La Habana, La Habana, Cuba

Abstract

An investigation to determine the effects that the use of data display units for long periods of time, i.e. more than 6 hours a day, produces in users was carried out. Certain variables, such as age, sex, amount of time in front of the units and time of exposure, as well as the work done by users who referred ocular symptoms, were analyzed. It can be stated that there was a correlation only with the last item. Office workers were the patients with the highest incidence of ocular symptoms (86.4%). Ocular symptoms that are included in the «Computer Syndrome» are described. The use of graded lenses (44.4%), headaches (38.2%) and blurred vision (35.8%) were the most common symptoms reported by workers. In the sample studied, the technical standards for the ergonomic design of work sites with data display units were correctly adhered to, except in two aspects: the use of periodic breaks and an ophthalmologic cross consultation. Greater inadequacy indexes were found in these two items.

Key words: environmental health, occupational health, eyes, occupational disease, displays



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

Resumen

Se realizó una investigación para determinar los efectos que el uso continuado, por períodos mayores de 6 horas diarias, de los monitores de computación produce en los trabajadores. Se correlacionaron variables como edad, sexo, número de horas frente a las pantallas, tiempo de exposición y labor realizada por los trabajadores, con la presencia de sintomatología ocular referida por ellos. Solamente hubo correlación en el último aspecto. Los trabajadores de oficina fueron las personas que presentaron mayor incidencia de síntomas oculares con un 86.4%. Se describieron los síntomas oculares pertenecientes al síndrome de la computadora, la necesidad de usar cristales graduados, la cefalea y la visión borrosa fueron los mayores síntomas comunicados por los trabajadores, 44.4%, 38.2% y 35.8%, respectivamente. En la muestra estudiada, las normas técnicas para el diseño ergonómico de puestos con monitores fueron cumplidas de manera adecuada, excepto en dos aspectos, el uso de pausas periódicas y la realización de interconsulta con oftalmología, en los cuales se plantearon mayores índices de inadecuación.

Palabras clave: enfermedad laboral, salud ambiental, salud ocupacional, ojos

Introducción

El siglo XXI se ha iniciado con un marcado incremento en la innovación tecnológica y la industria informática. En casi todas las actividades del ser humano se utilizan hoy las computadoras, que son el eje principal de las tecnologías de la información y las comunicaciones; a través de ellas puede obtenerse un arsenal de conocimientos científicos y tecnológicos, además permiten desarrollar la actividad laboral cotidiana, garantizan la actividad económica, mejoran la modalidad actual de comunicación interpersonal y posibilitan el intercambio de aproximadamente 600 millones de mensajes de correo electrónico entre personas con acceso al primer carril de la autopista electrónica en el ciberespacio.¹⁻³

El incremento de la tecnología digital a nivel mundial ha exigido la confección de normas y procedimientos para un uso adecuado de las pantallas de visualización de datos (PVD), en varios países del mundo, con el objetivo de

poder analizar previamente y clasificar *a posteriori* el tipo de actividad a desarrollar por el trabajador según sus características personales, la interconexión ordenador/trabajador, la organización del trabajo, así como el cumplimiento de los requisitos ergonómicos necesarios para su uso, entre los que se destacan el tipo de pantalla, el local, la mesa, la iluminación, los reflejos, por sólo citar algunos. Estas normas técnicas tienen como objetivo desarrollar una política de protección y prevención de la salud de los trabajadores que usan habitualmente dichos monitores.^{1,4-10}

El incumplimiento de estas normas puede acarrear el incremento de alteraciones de la salud en las personas, y dar lugar a lo que se conoce como "síndrome de la computadora, del ordenador o de Tokomoshu", que se caracteriza por presentar síntomas diversos, entre los que se destacan los oculares, como visión borrosa, lagrimeo, fatiga visual, fotofobia, diplopía, dolor ocular, sensación de arenilla, sequedad, enrojecimiento, sensación de quemazón y pesadez; los sistémicos como cefalea, náuseas, vértigo, cambios en el electroencefalograma, en la frecuencia respiratoria, aumentos en la frecuencia cardíaca, ansiedad, angustia, irritabilidad, depresión, fatiga mental, malformaciones genéticas por alteraciones cromosómicas, incremento del riesgo de aborto por exposición a radia-

Recepción: 19/6/2008 - Aprobación: 31/11/2008

Primera edición, www.siic.salud.com: 8/6/2009

Enviar correspondencia a: Lourdes M. Moreno Pérez, Policlínico Docente «Dr. Tomás Romay», La Habana, Cuba

ciones (estos dos últimos no han podido ser confirmados plenamente, se encuentran en estudio); los musculoesqueléticos como la rigidez o el dolor en hombros, cuello, espalda, brazos, muñeca y mano, y los cutáneos: picazón en la cara, eritemas, cara rojiza, hinchazón, rosácea, provocados todos por cambios en la respuesta eléctrica de la piel.¹¹⁻²⁶

Los más frecuentes son síntomas oculares, los musculoesqueléticos y la fatiga mental.

De acuerdo con las pruebas actuales no se ha podido demostrar que el uso prolongado de las PVD provoque daños permanentes del órgano visual, si bien es muy frecuente que se informen trastornos visuales y molestias oculares, a menudo transitorias, derivados del uso de los monitores.¹⁴ La Academia Americana de Oftalmología expresa que ninguno de los problemas visuales referidos por las personas reviste gravedad, asegurando que se trata de anomalías oculares derivadas de trabajar con el ordenador, pero no directamente motivadas por él.^{13,27}

Las causas pueden atribuirse a diferentes factores, pueden ser oftalmológicas (defectos refractivos mal corregidos, trastornos de acomodación/convergencia, falta de compensación del astigmatismo fisiológico corneal, disminución de la frecuencia del parpadeo), naturaleza del trabajo (características del software, tiempo dedicado a la actividad) y las ergonómicas (condiciones inadecuadas en los centros de trabajo, número de horas frente a las pantallas o tiempo de trabajo con estos equipos).^{4,6,7,11-16,28-31}

Este estudio fue diseñado con el objetivo general de determinar los efectos que produce el uso continuado de las pantallas de visualización de datos en la salud ocular de los trabajadores. Entre los objetivos específicos se propone describir la sintomatología ocular surgida después del trabajo con las PVD, evaluar cuáles factores ergonómicos de los puestos de trabajo incumplen con las normas de uso adecuado de los monitores, en aras de reducir la afección ocular, precisar si las alteraciones de la salud están relacionadas con la edad, el sexo, número de horas frente a la pantalla o tiempo de trabajo y determinar si existe relación entre la labor desplegada por los trabajadores que usan PVD por más de 6 horas diarias y la presencia de sintomatología ocular.

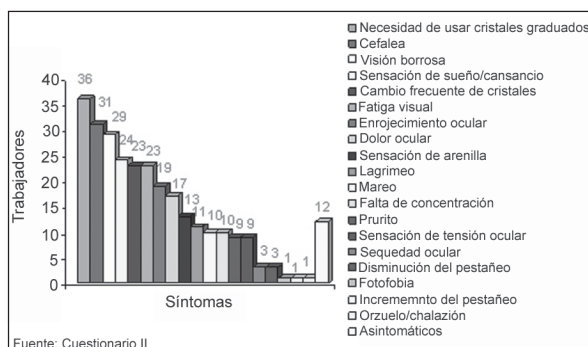


Figura 1. Sintomatología ocular posterior al uso de PVD.

Material y método

Se realizó un estudio que comenzó exploratorio, continuó descriptivo y terminó correlacional, siendo transversal porque se realizó en un período de tiempo de septiembre de 2007 a enero de 2008.

La exploración se utilizó para encontrar una muestra intencional de 81 sujetos tipo, voluntarios, de un universo de 108 trabajadores de 7 empresas productoras y de servicios del territorio Oeste de la provincia La Habana, Cuba, teniendo como criterios de inclusión:

- trabajadores de ambos sexos, de cualquier edad, que trabajasen 6 horas o más al día frente a un monitor de computación;
- trabajadores que cumplieran el requisito anterior, pero que no presentaban ninguna sintomatología ocular antes de empezar a trabajar con la pantalla;
- trabajadores que se sometieron voluntariamente a la investigación.

Se asumen como criterios de exclusión, los que divergen de los expresados anteriormente.

Métodos empleados

Análítico-sintético: para sistematizar los conocimientos teóricos y prácticos que existen sobre las normas de uso de los ordenadores.

Inductivo-deductivo: para generalizar los conocimientos extraídos de los datos particulares obtenidos empíricamente.

Matemáticos-estadísticos: para organizar los datos empíricos obtenidos de la encuesta a la muestra, empleando la estadística descriptiva y teniendo como fin correlacionar variables. Se confeccionó una escala de intervalos de 5 categorías para agrupar a las personas de acuerdo con el número de síntomas referidos: persona sana (ausencia de síntomas), supuestamente sano (1 a 2 síntomas), medianamente enfermo (3 a 4 síntomas), definitivamente enfermo (5 a 6 síntomas) y sumamente enfermo (presencia de 7 o más síntomas).

Para encontrar la correlación entre las variables sintomatología y edad, horas diarias frente a la pantalla y tiempo de trabajo ante las PVD, se empleó un análisis de correlación múltiple junto con un estudio de regresión, empleando la dócima siguiente:

$$H_0: r = 0$$

$$H_1: r \neq 0$$

$$\text{Empleando la fórmula: } t_c = r \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}}$$

Y una región de rechazo de $t_{0.975}^{(79)} = 1.9901$.

La relación entre la sintomatología y el sexo se determinó mediante la prueba estadística no paramétrica de chi cuadrado, con un nivel de confianza de 0.05 y una región de rechazo de $\chi_{1-\alpha/2}^{(h-1)(k-1)}$, para un 97.5% de confiabilidad de rechazar la normalidad y con una dócima de hipótesis como sigue:

H_0 : no hay diferencia entre los valores observados y esperados, por lo que no existe relación entre las variables estudiadas;

H_1 : la diferencia entre los valores observados y esperados es significativa, por lo que existe relación entre las variable estudiadas.

En el caso de la relación entre el tipo de labor que desempeña el trabajador y la presencia de sintomatología ocular se empleó una escala nominal dicotómica, empleándose también la distribución de probabilidades no paramétrica de chi cuadrado.

Para evaluar si las condiciones ergonómicas cumplen o no con las condiciones para el uso de PVD, se empleó una prueba de dos proporciones sobre la distribución normal de probabilidades con la dócima siguiente:

$$H_0: P_1 = P_2$$

$$H_1: P_1 \neq P_2$$

Con una región de rechazo de $Z_{0.975} = 1.96$.

Toda la información estadística fue procesada mediante el paquete SPSS para Windows® 11.5.

La encuesta: para obtener información empírica de las unidades de observación empleando la técnica del cues-

Tabla 1. Condiciones ergonómicas del puesto de trabajo.

Aspectos ergonómicos	Adecuado		Inadecuado		Índice de confianza
	Nº	%	Nº	%	
Condiciones de la pantalla	354	72.8	132	27.16	99.99%
Angulo de la línea de visión entre el ojo y la pantalla	62	76.6	19	23.4	
Distancia del ojo a la pantalla	62	76.6	19	23.4	
Distancia detrás de la pantalla	54	66.7	27	33.3	
Contraste de la pantalla	65	80.2	16	19.8	
Luminancia (brillo de la pantalla)	65	80.2	16	19.8	
Filtros antirreflejos	46	56.8	35	43.2	91.94%
Condiciones del entorno	275	67.9	130	32.09	99.99%
Local de trabajo	59	72.8	22	27.2	
Pintura de las paredes del local	68	84	13	16	
Temperatura	50	61.8	31	38.2	
Humedad	52	64.2	29	35.8	
Uso de equipos de climatización	46	56.8	35	43.2	91.94%
Iluminación	188	58.02	136	41.97	99.99%
Iluminación natural (solar)	41	50.6	40	49.4	
Iluminación artificial	57	70.4	24	29.6	
Luminancia del local	46	56.8	35	43.2	91.94%
Contraste de fuente de luz circundante	44	54.4	37	45.6	
Mobiliario	211	65.12	113	34.88	99.99%
Mesa del monitor	53	65.4	28	34.6	
Tipo y altura del asiento	50	61.8	31	38.2	
Altura del teclado	66	81.5	15	18.5	
Altura del atril o portadocumento	42	51.9	39	48.1	
Ergonomía del software	81	100	0	0	100%
Diseño del programa	81	100	0	0	
Organización del trabajo	147	60.49	96	35.51	99.99%
Tiempo para desarrollar su actividad	81	100	0	0	
Uso de pausas periódicas	30	37	51	63	99.94%
Interconsulta con oftalmología	36	44.4	45	55.6	84.11%

Fuente: Cuestionario II.

Prueba estadística: Prueba de dos proporciones sobre la distribución normal de probabilidades con una d. de H0: P1 = P2 y H1: P1 ≠ P2 y una región de rechazo de $Z_{0.975} = 1.96$.

tionario autoadministrado, apoyado por investigadores de campo en cada empresa entrenados al efecto. La información obtenida sirvió de base para la confección de las tablas y los gráficos que acompañan la investigación.

Resultados

El globo ocular está diseñado para trabajar habitualmente en la visión de lejos, y desempeñar trabajos de cerca por breves períodos. Al existir un incremento de la tecnología digital, se le ha impuesto al ser humano un mayor uso de su visión cercana, por lo que necesita tener –para garantizar un enfoque complejo y variado en las pantallas– buenas condiciones en los músculos oculares, una magnífica convergencia/acomodación y una excelente coordinación de funciones cerebrales y cerebelosas para garantizar la postura correcta. La existencia de alteraciones en estas condiciones, sumada a una postura sedentaria ha provocado la tensión del sistema visual y el surgimiento de la sintomatología ocular.⁶

Para dar respuesta al primer objetivo específico se puede afirmar, al observar la frecuencia de cada síntoma, que los mayores valores se encuentran en la necesidad de usar cristales graduados hasta llegar al lagrimeo, destacándose el primero por encima de todos (36 trabajadores para un 44.4%) (Figura 1).

Con relación al tipo de monitor utilizado por los trabajadores de esta investigación, la PVD multicromática fue la más usada (46.9%), seguida por la de rayos catódicos (43.3%). Las de cristal líquido y los equipos portátiles se presentaron en un 4.9% cada uno; estos trabajadores no utilizan las pantallas de plasma.

Al evaluar cuáles factores ergonómicos de los puestos de trabajo incumplen con las normas de uso adecuado de

las PVD (Tabla 1), se puede plantear que existieron condiciones adecuadas en general en todos los centros de trabajo sujetos a la investigación, donde las proporciones de condiciones adecuadas son muy superiores a las de las inadecuadas, con una diferencia alta entre ellas, y un índice de confianza por encima de 99.99%. En algunos aspectos puntuales (uso de filtros antirreflejos, equipos de climatización y luminancia del local), la situación no se comportó así, sin que existieran diferencias significativas, con una confianza de 91.4% entre lo adecuado y lo inadecuado. En los aspectos interconsulta oftalmológica y uso de pausas periódicas, el resultado inadecuado fue mayor que el adecuado, con un 55.6% y 63%, respectivamente, la diferencia fue menos significativa en el primer aspecto, con un escaso 84.11% de confianza, contra un 99.94% en el segundo.

El tercer objetivo pide un conjunto de relaciones entre variables que es necesario estudiar una por una. En el primer caso se determina la correlación entre sintomatología y edad de los encuestados. Las edades se desglosaron en dos grupos, uno de 18 a 36 años y otro por encima de los 37 años. La sintomatología fue agrupada en cinco categorías (véase Metodología). Al estudiar los resultados se puede decir

que el coeficiente de correlación múltiple es muy cercano a 0, lo que hace sospechar que no existe correlación entre estas variables, aspecto demostrado en el Figura 2 de regresión, donde la función es casi paralela al eje de las abscisas, por lo que queda completamente confirmado con el valor de la prueba de distribución t de Student (donde el valor del estadígrafo t_c no alcanza el valor de la región de rechazo), que el resultado obtenido se debe al azar y se afirma con un 97.5% de confianza que no existe correlación entre esas variables.

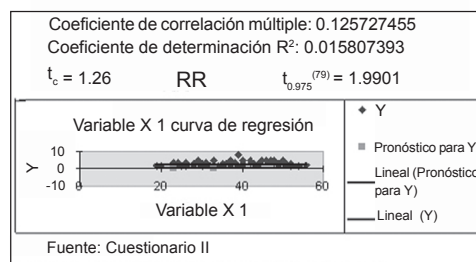


Figura 2. Gráfico de regresión correlacionando sintomatología y edad.

Algo semejante a lo anterior ocurre con la correlación entre las variables horas diarias frente a la pantalla y tiempo de trabajo frente a ellas, con la sintomatología (Figura 3).

En el caso de la relación entre sintomatología y sexo (Tabla 2), aunque se emplea otro tipo de prueba, también encontramos que es imposible rechazar la normalidad, por lo que no se puede afirmar que exista relación entre esas variables.

Al relacionar la labor realizada y la presencia de sintomatología es necesario expresar que se agrupó a los trabajadores en dos categorías: los operadores de computadoras y los trabajadores de oficina. En la primera se incluyó el personal que trabaja con entrada de datos,

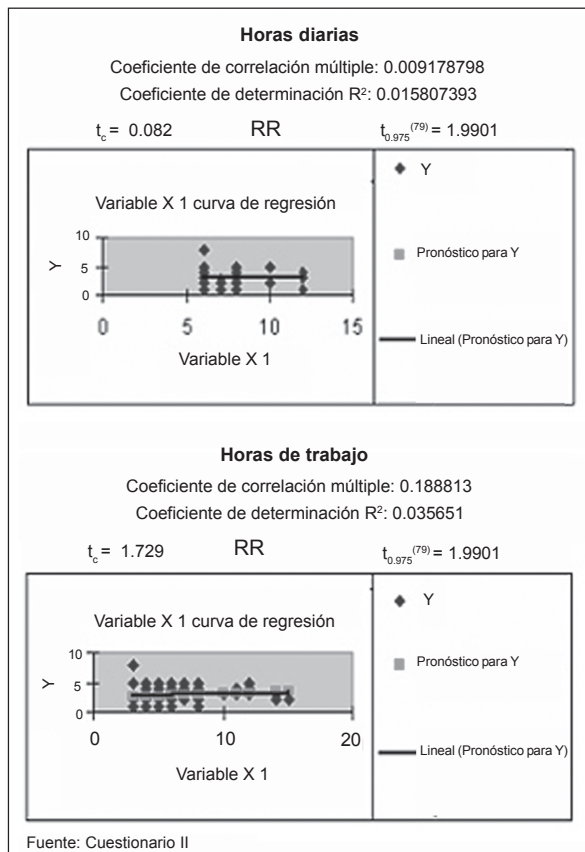


Figura 3. Gráfico de regresión correlacionando horas diarias trabajadas y tiempo de trabajo frente las pantallas con sintomatología.

comunicación interactiva, procesadores de datos o textos, programadores e informáticos, y en la segunda, las secretarías, contadores, investigadores y ejecutivos; este último grupo fue el más numeroso con 44 trabajadores (54.32%). De un total de 37 operadores de computadoras 29 presentaron síntomas (78.4%), sólo 8 trabajadores de esa categoría no los tuvieron (21.6%). Con respecto a los trabajadores de oficina, de un total de 44, 38 informaron tener sintomatología (86.4%), y 6 no presentaban (13.6%). En este caso sí se puede rechazar la normalidad con más de un 97.5% de confianza, por lo que se puede afirmar que existe cierta relación entre ellas (Figura 4).

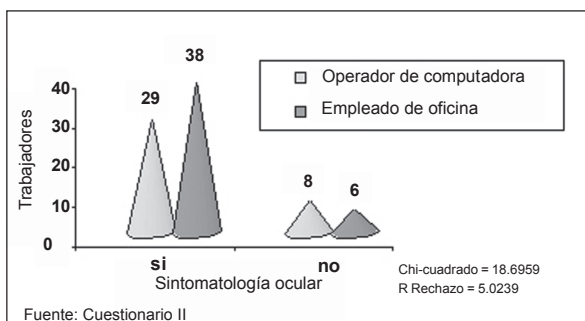


Figura 4. Correlación entre sintomatología ocular y tipo de labor.

Discusión

Entre los trastornos visuales presentados en aquellas personas que trabajan con las PVD, el más relevante según la literatura revisada, es la astenopia, concepto que incluye una serie de síntomas oculares tales como cefalea, ardor, prurito, quemazón, ojo rojo, lagrimeo y visión borrosa.^{12-15,29-31} Elizalde lo informa en 75%;¹³ Támez, en

70%;¹⁵ Ustinaviciene, en 88.5%;²⁹ y Sánchez, en un 68.5%.³⁰ Otros autores expresan cada uno de los síntomas por separado, como es el caso de Iribarren,³² que informa el dolor de cabeza en 16%; dolor en los ojos, 17%; lagrimeo, 19%; ojos rojos, en el 18%; visión doble, 3%; visión borrosa, en 10%, y ardor ocular, 19%.

Al comparar estos resultados con los obtenidos en esta investigación (Figura 1), se observa que existió un incremento de los porcentajes en la cefalea 31 (38.2%), dolor ocular 17 (20.9%), ojos rojos 19 (23.4%) y visión borrosa 29 (35.8%), obteniéndose menor incidencia en el lagrimeo 11 (13.5%) y la fatiga visual 23 (28.3%). La diplopía no se presentó en este estudio. La necesidad de usar cristales graduados fue el dato más relevante, con la presbicia como la principal causa, al detectarse un 58% de personas por encima de los 37 años. Si bien es verdad que se detectó que 84.11% de personas habían sido vistas por el oftalmólogo (Tabla 1), se considera que se incumplió el requisito de la regularidad en la visita médica. Los trabajadores encuestados estaban usando monofocales y bifocales en su gran mayoría, solamente 10 obreros usan los multifocales. En la literatura consultada se preconizan los cristales de distancia intermedia o los trifocales para realizar labores informáticas—sobre los bifocales y los multifocales—en aras de eliminar las distancias inadecuadas en el uso de las pantallas y el movimiento del cuello para el enfoque.³³⁻³⁵

Las PVD deben ser de buena calidad y apropiadas al tipo de actividad a realizar por los trabajadores. Las de rayos catódicos son las más usadas mundialmente y las que ocasionan preocupación por las radiaciones que emiten, aunque ya se conoce que las radiaciones ionizantes son absorbidas por el vidrio de la pantalla, y que los límites máximos de las radiaciones ópticas y los campos electromagnéticos de radiofrecuencia emitidos por ellas son seguros.⁹ En este estudio se informó 43.3%. Algunos autores comunican el uso de filtros de pantalla para atenuar la gama de radiaciones ópticas, sin embargo, su verdadera misión es atenuar los reflejos de las pantallas, por lo que puede plantearse que ninguno de ellos reduce la incidencia de sintomatología en personas que usan las PVD.^{15,36}

Las PVD multicromáticas son las más preferidas por las personas, en este caso se presentaron con un 46.9%, con ellas se logra mejor visibilidad, adecuado contraste entre los caracteres y el fondo, reducción eficaz de la densidad de información en la pantalla, es posible introducir mayor cantidad de información sin crear confusiones, y permiten guiar al trabajador de una zona de información a otra. Si se usan de manera excesiva e inapropiada pueden distraer al trabajador y provocar mayor cansancio, motivado por los distintos puntos de enfoque que tiene cada color.³⁷ En las pantallas de plasma, aunque la frecuencia de actualización generalmente es más baja, la persistencia de cada imagen es mayor, lo que reduce la sensación de temblor y, por tanto, disminuye la fatiga.^{25,38}

El trabajo con pantallas de visualización de datos es quizás el ejemplo más característico de cómo una nueva tecnología puede suponer la introducción de nuevos riesgos si no se toman en cuenta las condiciones con las cuales deben trabajar las personas que utilizan estos equipos, aunque se ha demostrado que el uso prolongado de dichas pantallas, no influye el juicio de aptitud para el desempeño de ninguna labor.³⁹⁻⁴⁴

Al revisar la literatura en Cuba sobre las condiciones ergonómicas de los puestos de trabajo, se encuentran estudios en los que se hace referencia a problemas en el diseño y en el ambiente laboral, fundamentalmente iluminación y temperatura,^{45,46} pero no se encontró ninguna

Tabla 2. Correlación entre sintomatología y sexo.

Sexo	Categorías de síntomas										Total	
	1		2		3		4		5			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Femenino	8	9.9	13	16	22	27.2	4	4.9	9	11.1	56	69.1
Masculino	6	7.5	6	7.5	4	4.9	5	6.1	4	4.9	25	30.9

Fuente: Cuestionario II.

Chi-cuadrado = 4.4277; R. rechazo = 7.3777.

normativa específica sobre aquellos aspectos que podrían influir en el desencadenamiento de la sintomatología ocular, por lo que fue necesario –después de realizar una revisión bibliográfica de la literatura internacional–^{4,5,9,10,32,37,42,43,47} confeccionar requisitos sobre el uso correcto de las PVD, para ser mostrados al trabajador momentos antes del llenado del cuestionario II.

Los aspectos ergonómicos que más influyen en la salud ocular son: distancias inadecuadas de los tres puntos de visión permanente (pantalla-teclado-documento), discordancia entre la iluminación del documento y la pantalla, iluminación directa a base de tubos fluorescentes que provoca exceso de contraste, sensación de deslumbramientos por reflexión, deficiencias de los caracteres (centelleos persistentes, borrosidad, tamaño inadecuado, legibilidad, escasa definición de la imagen, espacio, contrastes inadecuados, *flicker*), mobiliarios inadecuados, dificultades de manejar con soltura las aplicaciones informáticas o programas de la computadora, tareas repetitivas, incumplimientos en la organización del trabajo, ausencia de pausas periódicas y condiciones inadecuadas del entorno.^{9-11,15,27,45-49} A pesar de existir alteraciones en la ergonomía de los centros de trabajo cubanos,²⁸ los analizados en esta investigación cumplieron adecuadamente todos los parámetros (Tabla 1).

Entre los factores de riesgo de padecer enfermedades, se encuentran la edad, el sexo, las horas diarias de trabajo frente a las pantallas y el tiempo de trabajo frente a ellas. En esta investigación no se encontró correlación entre estos factores y la presencia de sintomatología ocular (Figuras 2 y 3), situación contraria a la encontrada por Sánchez³⁰ y Támez,¹⁵ quienes detectaron una asociación significativa entre el incremento en el tiempo de exposición ante las PVD y la presencia de sintomatología tanto ocular como general, por lo que para su erradicación sugieren el uso de las pausas periódicas. Datos similares fueron comunicados por Lombardi.¹¹

En la práctica médica oftalmológica y en los trabajos de investigación se hace difícil encontrar una correlación entre los factores antes expuestos, si se cumplen los requie-

rimientos básicos para el trabajo con las PVD, en muchas ocasiones las causas de las molestias oculares se presentan con anterioridad al trabajo con las PVD.^{50,51} En la literatura se informan investigaciones que han observado a estos trabajadores por períodos mayores de 6 años, sin que se pudiera demostrar que las computadoras producen daño, si se mantienen excelentes condiciones ergo-nómicas.⁵²

Al analizar la relación entre la labor desarrollada por el trabajador y la presencia de sintomatología, sí se obtuvo una correlación (Figura 4). Si bien se han comunicado datos disímiles, se plantea que la más alta prevalencia trastornos visuales se presenta entre los controladores de tráfico aéreo, los contadores y procesadores de textos, por ser quienes realizan labores muy complejas y repetitivas; en tanto que entre las secretarías, editores, programadores y autores la prebalencia es moderada, y baja entre los trabajadores ejecutivos.²⁷ Lombardi,¹¹ en su estudio, detectó que los operadores de computadoras presentaron mayor índice de problemas visuales que los trabajadores de oficina. Támez⁵³ plantea que los redactores, los editores y los reporteros también presentan un incremento de síntomas oculares, aspecto que no se puede comparar por no haber trabajado con centros de prensa.

Como conclusiones de este trabajo se puede afirmar que las alteraciones de la salud más frecuentemente referidas por los trabajadores que usan de manera continua las PVD fueron la necesidad de usar cristales graduados, con 44.4%, seguida de la cefalea y la visión borrosa con 38.2% y 35.8%, respectivamente; en tanto que la edad, el sexo, las horas diarias frente a las pantallas y el tiempo de exposición, no guardaron relación con la sintomatología referida, considerándose se debe al cumplimiento de manera adecuada de las normas técnicas para el diseño ergonómico de puestos con pantallas de visualización de datos en los centros laborales seleccionados. Solamente se encontró relación entre la labor desarrollada por los trabajadores y la presencia de sintomatología ocular (chi cuadrado:18.6959 con una región de rechazo de 5.0239), siendo los trabajadores de oficina los que presentaron mayor cantidad de síntomas oculares (86.4%), cuestión que, si se realizara previamente un análisis del tipo de tarea a desarrollar y las características de la persona que la ejecutará, se podría disminuir la sintomatología en estos trabajadores.

Se sugiere, como recomendación, la aplicación y cumplimiento de las normas técnicas para el diseño ergonómico de los puestos de trabajo en todos los centros laborales donde se utilice la computadora de manera continua por períodos de tiempo mayores de 6 horas diarias.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Guerrero Pupo J, Arnell Muñoz I, Cañedo Andalia R. Salud ocupacional: nociones útiles para los profesionales de la información. [Seriada en línea]. ACIMED 12(5), 2004. Acceso: noviembre 2007.
- Galeano L, Gamaleri R. La importancia de las TIC en el trabajo colaborativo. [Seriada en línea]. Rev Acercándonos al Teletabajo 4(45), 2006. Disponible en: www.salaramoncarillo.blogspot.com. Acceso: marzo 2007.
- Alfonso Sánchez IR. La importancia social de la información. [Seriada en línea]. ACIMED 9(3):221-23, 2001. Disponible en: www.bvs.sld.cu/revistas/aci/vol9_3_02/

aci07301.htm.

Acceso: mayo 2002.

4. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Manual de normas técnicas para el diseño ergonómico de puestos con pantallas de visualización. [Monografía en línea] 2ª ed. España, 1997. Disponible en: www.mtas.es/insh/ntpractice/pvd.htm. Acceso: octubre 2007.

5. NTP 694- Pantallas de Visualización: Tecnologías (II). España: Centro Nacional de Condiciones de Trabajo, 2007. Disponible en: www.mta.es/insh/ntp/ntp_694.htm#. Acceso: octubre 2007.

6. Martín ZM, Elola OMB, De la Peña CJI, Martínez CA.

Pantallas de visualización de datos. Protocolo de vigilancia sanitaria específica. [Monografía en línea]. Consejo inter-territorial del Sistema Nacional de Salud, España 24-7, 2001. Disponible en: www.msc.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/saludLaboral/vigiTrabajadores/protocolos.htm. Acceso: noviembre 2007.

7. España. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Pantallas de visualización. Disposiciones mínimas de seguridad y salud relativas al trabajo con equipos que incluyen pantallas de visualización. Disponible en: www.cop.es/listas/saludlaboral/document.htm. Acceso: noviembre 2007.

El manejo de la disfunción eréctil en pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

The management of erectile dysfunction in patients with sleep-disordered breathing and chronic obstructive pulmonary disease

Konstantinos Giannitsas, Columnista Experto de SIIIC
Urology Dept., Patras University Hospital, Patras, Grecia

Petros Perimenis, Professor of Urology, Patras University Hospital,
Patras, Grecia

Abstract

In men with obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome), erectile dysfunction is a frequent complaint. Evidence suggests an etiologic link, and therefore treatment of breathing disorders would improve erectile function. Forty-eight men with overlap syndrome and erectile dysfunction were treated conventionally with continuous positive airway pressure and bronchodilators for 6 months. Erectile dysfunction intensity score improved significantly in the entire study population. When the clinical improvement criterion of at least a 5-point increase in erectile dysfunction intensity score was used only 12 patients (25%) responded. A significant percentage of patients whose erectile dysfunction did not respond, or who were not satisfied with conventional management, responded to on-demand sildenafil. Even though improvements in respiratory function generally improve erectile function, specific ED treatment may be considered if patient satisfaction is the treatment goal.

Key words: obstructive sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease, erectile dysfunction, phosphodiesterase-5 inhibitors



Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Introducción

El oxígeno molecular es un sustrato para la síntesis de óxido nítrico, el principal neurotransmisor involucrado en la erección peniana.¹ Se ha demostrado que la síntesis de óxido nítrico está directamente regulada por la concentración de oxígeno en el tejido cavernoso² y que la exposición de hombres sanos a situaciones de hipoxia reduce la rigidez de las erecciones nocturnas.³ Por lo tanto, se presume que la hipoxia juega un papel importante en la patogénesis de la disfunción eréctil (DE) y la incapacidad de lograr y mantener una erección suficiente para un desempeño sexual satisfactorio. De hecho, las condiciones que se caracterizan por hipoxia crónica tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la apnea obstructiva del sueño (AOS) con mucha frecuencia coexisten con disfunción eréctil: se han informado tasas de DE tan altas como el 80% en pacientes con apnea del sueño y el 40% de los pacientes con EPOC se quejan de disfunción sexual.⁴⁻⁷

Resumen

En hombres con apnea obstructiva del sueño y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (síndrome superpuesto) la disfunción eréctil es un motivo de consulta frecuente. La evidencia señala una relación etiológica, por lo tanto el tratamiento de los trastornos respiratorios mejoraría la función eréctil. Cuarenta y ocho hombres con síndrome superpuesto y disfunción eréctil fueron tratados de manera convencional mediante presión continua positiva de las vías aéreas y broncodilatadores durante seis meses. El puntaje que medía la intensidad de la disfunción eréctil mejoró significativamente en toda la población en estudio. Cuando se utilizó el criterio clínico de mejoría de por lo menos 5 puntos de aumento en el puntaje de la intensidad de la disfunción eréctil sólo 12 pacientes (25%) lo lograron. Un porcentaje significativo de los pacientes sin respuesta, o que no estaban satisfechos con el manejo convencional respondieron a la ingesta de sildenafil a demanda. Si bien el mejoramiento de la función respiratoria generalmente se acompañaba de una mejora en la función eréctil, debería considerarse el tratamiento específico de la disfunción eréctil si la satisfacción del paciente es la meta del tratamiento.

Palabras clave: apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción eréctil, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

La principal característica de la EPOC es la presencia de una limitación del flujo aéreo que progresa lentamente durante un período prolongado y es, por definición, en gran medida irreversible.⁸ La AOS es la oclusión repetitiva, parcial o completa de las vías aéreas superiores durante el sueño, que da como resultado la interrupción de la respiración, disminución de la saturación de oxígeno y despertares durante el sueño. En el contexto clínico la definición formal se basa en una frecuencia mínima de eventos respiratorios, tales como apneas e hipopneas.⁹ Dado que la hipoxia es un factor etiológico mayor para la disfunción eréctil, se presume que la reversión de la hipoxia podría mejorar la función eréctil. De hecho, la evidencia sugiere que el tratamiento con presión positiva continua (PPC) en la vía aérea u oxigenoterapia para la EPOC mejora la DE asociada a las condiciones respiratorias antes mencionadas.¹⁰⁻¹²

La combinación de AOS y EPOC, conocida como síndrome superpuesto,¹³ está asociada con mayores efectos deletéreos, debido a la hipoxemia nocturna y a la reducción de la saturación de oxígeno, que cada una de las entidades por separado.¹⁴ Por lo tanto, es lógico asumir que el tratamiento de la DE puede ser un desafío en esos pacientes. Para evaluar el impacto del tratamiento convencional de síndrome superpuesto (PPC y broncodilatadores)

Recepción: 17/2/2009 - Aprobación: 25/9/2009
Primera edición, www.siiic.salud.com: 15/10/2009

Enviar correspondencia a: Petros Perimenis, Patras University Hospital, Patras, Grecia
petperim@upatras.gr

sobre la función eréctil evaluamos prospectivamente un grupo de pacientes con síndrome superpuesto y disfunción eréctil. Los métodos y los resultados han sido publicados¹⁵ y son resumidos brevemente en este artículo junto con información no publicada sobre el manejo posterior, a la investigación que realizamos, de la disfunción eréctil.

Métodos

Se evaluaron 235 nuevos pacientes ambulatorios con EPOC en estadio 2 o 3, de acuerdo con la *European Respiratory Society*,⁸ mediante polisomnografía durante una noche completa, si ellos presentaban somnolencia diurna y un puntaje superior a 10 en la *Epworth Sleepiness Scale*. Se encontró que 74 presentaban AOS [índice de apnea/hipopnea (IAH) ≥ 5 , es decir que presentaban más de 5 episodios de apnea/hipopnea por hora de sueño, ronquidos y fragmentación del sueño] por lo que presentaban síndrome superpuesto. Todos los pacientes recibieron terapia con PPC. La titulación de la PPC fue realizada manualmente en el laboratorio de sueño durante el estudio mediante polisomnografía. Se consideraba la PPC óptima como el nivel de presión que eliminaba la mayoría de los eventos respiratorios en todos los estadios de sueño. Se administraron broncodilatadores de acuerdo con las normas actuales para el manejo de la EPOC.¹⁶

De los 74 pacientes con síndrome superpuesto, 60 presentaban DE. La disfunción eréctil fue clínicamente diagnosticada durante el examen y fue confirmada por un puntaje menor de 20 de acuerdo con la escala *Erectile Dysfunction Intensity*.¹⁷ Se excluyó a los pacientes que recibieron alguna vez tratamiento para la disfunción eréctil dentro de las 4 semanas previas a la evaluación. En total, 60 pacientes completaron los criterios de inclusión y 48 dieron su consentimiento e ingresaron en la investigación.

Luego de seis meses de tratamiento convencional para el síndrome superpuesto, se reevaluó el puntaje de DE y se preguntó sobre el grado de satisfacción con el tratamiento específico para la DE. Se consideró que la DE había mejorado si el puntaje había aumentado por lo menos 5 puntos en comparación con los valores basales.

Luego de evaluar los datos para considerar la normalidad, se realizó un análisis estadístico mediante las pruebas de Wilcoxon para datos apareados, de Mann-Whitney y de chi cuadrado. Se utilizó posteriormente el modelo de regresión logística escalonada para evaluar los determinantes de la mejoría de la función eréctil. Se aceptaron como estadísticamente significativos todos los resultados cuando $p \geq 0.05$. Se utilizó un paquete estadístico disponible comercialmente para realizar los análisis (SPSS 12.0 para Windows). Los valores están expresados como media \pm DE.

Resultados

Ingresaron 48 hombres a la investigación. Las características demográficas fueron: edad 52.8 ± 10 años, IAH 28.3 ± 23.2 , duración de la DE 16.8 ± 16 meses, puntaje de intensidad de la DE 16.1 ± 1.5 . Todos los pacientes presentaban sobrepeso (IMC 33.8 ± 4.3) y eran fumadores empedernidos.

Luego de seis meses de tratamiento convencional para el síndrome superpuesto, el puntaje de disfunción eréctil mejoró significativamente (prueba de Wilcoxon para datos apareados $p < 0.001$) en todo el grupo en estudio. Cuando se utilizó el criterio de mejoría de al menos 5 puntos en la disfunción eréctil sólo 12 pacientes (25%) respondieron. De estos pacientes, 8 (16.6% de la población

en estudio) estuvieron satisfechos con su función eréctil en el seguimiento. En el análisis bivariado, los pacientes que mejoraron eran de mayor edad ($p = 0.031$), presentaban un IAH más elevado ($p = 0.006$) y menor puntaje de DE antes del tratamiento ($p = 0.002$).

Luego de concluir la investigación todos los pacientes fueron derivados a urología para el seguimiento de su disfunción eréctil. A los hombres que no estaban satisfechos con su función eréctil (4 pacientes con una mejoría en el puntaje de la intensidad de su disfunción eréctil y 32 que no respondieron) se les ofreció ingresar a una investigación de un inhibidor de la 5- fosfodiesterasa por vía oral. Treinta y tres hombres aceptaron y se les prescribió sildenafil a demanda. La dosis fue de 50 mg durante un período inicial de 2 semanas con un incremento de acuerdo con la tolerancia de hasta 100 mg durante 3 meses. Veintiséis pacientes concurren a las citas durante el período de seguimiento de tres meses. De ellos 23 (88%) informaron un mejoría subjetiva de la función eréctil y 20 (76%) estaban satisfechos y deseosos de continuar con el tratamiento con sildenafil.

Discusión

El presente estudio es el primero en evaluar la disfunción eréctil en pacientes con síndrome superpuesto, tratados de manera convencional por su trastorno respiratorio. Los resultados sugieren que la administración a largo plazo de PPC y broncodilatadores puede lograr no sólo beneficios sobre la función eréctil estadísticamente significativos sino también clínicamente significativos; un aumento mayor de 5 puntos en la intensidad de la disfunción eréctil está asociado con una mejora subjetiva de la DE. Nuestros hallazgos coinciden, a pesar de no ser comparables de manera directa, con otras investigaciones que sugieren que el tratamiento de las comorbilidades y las intervenciones en el estilo de vida pueden prescindir del uso de farmacoterapia específica para el tratamiento de la disfunción eréctil¹⁸ en un porcentaje sustancial de hombres.

Uno de cada cuatro hombres experimentó mejoría de su función eréctil. Se han observado resultados similares en pacientes con tratamiento convencional tanto para AOS como para EPOC.^{11,12,19} Los factores que pueden contribuir a esos resultados satisfactorios son: la duración relativamente breve de la disfunción eréctil comparada con las investigaciones típicas en disfunción eréctil y la gravedad moderada de la DE en la mayoría de estos pacientes. Si las intervenciones en el estilo de vida hubieran sido parte de nuestro protocolo de tratamiento (todos los pacientes eran obesos y fumadores empedernidos) la tasa de respuestas podría haber sido incluso mejor.

A pesar de que en nuestra población el tratamiento de los trastornos respiratorios mejoró la disfunción eréctil, un número significativo de los pacientes no estuvieron satisfechos o no respondieron al tratamiento. La terapia farmacológica específica para la disfunción eréctil fue el paso siguiente para su manejo. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 han estado en la primera línea de tratamiento oral durante varios años. Su eficacia se mantiene en diferentes poblaciones con distintas comorbilidades.^{20,21}

En nuestra experiencia, el sildenafil es un tratamiento efectivo para la disfunción eréctil en pacientes con AOS.¹⁹ En un estudio abierto, aleatorizado, prospectivo, 40 pacientes con AOS y DE que no habían tomado previamente inhibidores de la fosfodiesterasa 5 recibieron sildenafil 100 mg a demanda, al menos una hora antes de un probable relación sexual, o PPC durante un período de 12 semanas.

Se reevaluó la función eréctil en la visita final del período de tratamiento mediante el *International Index of Erectile Function* (IIEF) (ítem de función eréctil), el *Sexual Encounter Profile* (SEP) y la primera pregunta del *Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction* (EDITS). El tratamiento con sildenafil produjo un aumento significativo en los puntajes de IIEF (ítem de función eréctil (14.3 vs. 7.8 basales, $p < 0.001$) y un 51% de relaciones sexuales satisfactorias (respuesta "sí" a la pregunta 3 del SEP: "¿Su erección tuvo una duración suficiente como para que usted haya tenido una relación sexual satisfactoria?"). El 50% de los 20 hombres que recibieron sildenafil se mostraron satisfechos con su tratamiento. Este fármaco fue significativamente más efectivo que el tratamiento con PPC.

En otra investigación confirmamos la hipótesis de que la combinación de PPC y sildenafil ofrece resultados superiores para los pacientes con AOS en comparación con cada uno de los tratamientos individuales.²² Cuarenta hombres con AOS y DE fueron tratados con PPC durante un período de 4 semanas y luego fueron aleatoriamente distribuidos para recibir sildenafil 100 mg a demanda o ningún tratamiento adicional durante seis semanas. Luego de una semana de lavado farmacológico sin tratamiento se realizó un entrecruzamiento, por lo que cada paciente recibió de manera aleatoria 6 semanas de sildenafil y 6 semanas adicionales sin tratamiento agregado a la PPC. La tasa de relaciones sexuales exitosas fue de 24.8% cuando recibieron sólo PPC en comparación con el 61.1% cuando fueron tratado con sildenafil y PPC asociados. El agregado de sildenafil hizo que el 70% de los hombres estuvieran satisfechos con su tratamiento.

Al considerar la información antes mencionada evaluamos ofrecerles sildenafil a los hombres con síndrome superpuesto que no se encontraban satisfechos con los resultados del tratamiento sobre la función eréctil. Pero, ¿sería eso seguro? Meses después de haber concluido y publicado nuestros ensayos clínicos, Roizenblatt y col. publicaron un estudio piloto sobre la seguridad del sildenafil en pacientes con AOS en los que sugerían que el fármaco podría agravar la apnea del sueño.²³ Catorce hombres de mediana edad con AOS grave recibieron sildenafil 50 mg o placebo a la hora de acostarse en un estudio cruzado a doble ciego, antes de una evaluación polisomnográfica de toda la noche de duración. La administración de sildenafil comparada con la de placebo, incrementó significativamente el porcentaje del tiempo total de sueño con una saturación de oxígeno arterial menor del 90% (14.2% vs. 8.5%, $p < 0.01$) y con un IAH (42.4 eventos por hora vs. 34.6 eventos por hora, $p = 0.01$) y disminución de la media de saturación arterial de oxígeno (92.1 vs. 93.8%, $p = 0.02$). Los autores sugirieron que estos efectos se produjeron debido a la interferencia del sildenafil con el tono muscular, la permeabilidad nasal, y el intercambio de gases en los pulmones.

Luego de la publicación de Roizenblatt y col., llevamos adelante una revisión de la literatura sobre el uso del sildenafil en el tratamiento de la DE en pacientes con AOS con el fin de aclarar este tema potencialmente importante sobre seguridad.²⁴ Desafortunadamente, los únicos estudios publicados sobre este tema eran el nuestro, que evaluaba la eficacia, y el de Roizenblatt y col., sobre seguridad del tratamiento.

La principal limitación de nuestros trabajos sobre eficacia era que a pesar de que estimulábamos los informes sobre la aparición de eventos adversos, la información rele-

vante sobre los trastornos respiratorios durante el sueño no fue especialmente investigada. Esto llevó, probablemente, a que se informaran menos casos en los que hubo incremento en los síntomas de apnea del sueño, si esos casos hubieran ocurrido. El estudio de Roizenblatt y col. fue el primero en informar sobre el tema de seguridad de manera sistemática. Sin embargo, presenta algunos inconvenientes. Una muestra pequeña de catorce pacientes con apnea obstructiva grave probablemente no es representativa del hombre promedio con DE y trastornos respiratorios del sueño. La falta de análisis temporal de la función respiratoria durante el sueño y la variabilidad de la información de alguna manera debilitan la solidez de las conclusiones.

Debido a que no hay evidencias sólidas disponibles sobre las cuales basarse para las recomendaciones en el uso de sildenafil en pacientes con AOS, se hace necesario una aproximación más pragmática al tema. ¿Cuán significativo sería el riesgo para la seguridad de los pacientes cuando se desconoce si presentan AOS o ésta es tratada de manera adecuada pero se les administra sildenafil para su DE? Si el deterioro de la AOS es un riesgo realista, ¿cuál es el efecto de la farmacocinética del sildenafil sobre ese riesgo? En la investigación de Roizenblatt y col. los participantes tomaban sildenafil a la hora de acostarse. En la vida real, se aconseja a los pacientes que tomen su comprimido para la DE por lo menos una hora antes de iniciar las relaciones. Debido a la corta vida media de esta droga existen razones para considerar que una gran parte de su acción se habrá perdido al momento en que el paciente se duerme. En la mayoría de los ensayos clínicos los pacientes toman sildenafil e intentan tener relaciones sexuales sólo unas pocas veces al mes. Incluso en pacientes que presentan deterioro respiratorio durante los días de administración de sildenafil, el impacto no sería significativo, en nuestra opinión, en términos de complicaciones de largo plazo de la AOS. Los pacientes en el estudio de Roizenblatt y col. no recibieron ningún tratamiento para la AOS, a pesar de la gravedad de la enfermedad. Esos pacientes deberían recibir PPC cotidianamente y combinarla con sildenafil, lo que minimizaría los posibles efectos deletéreos del fármaco sobre la apnea del sueño.

Tomando en consideración los datos que muestran una mayor eficacia con el agregado de sildenafil y la información no concluyente con respecto a temas de seguridad, ofrecimos sildenafil, de manera cotidiana, a todos los pacientes con síndrome superpuesto cuya función eréctil no había mejorado con el tratamiento con PPC y broncodilatador convencional. Tal como se esperaba, una proporción significativa de pacientes (88%) informó mejora subjetiva de la función eréctil y la mayoría estaba satisfecha y deseosa de continuar con la terapia. El tratamiento fue bien tolerado.

A pesar de los excelentes resultados unos pocos pacientes no respondieron incluso a la terapia combinada (sildenafil + PPC + broncodilatadores). La opción siguiente que se discutió con los tres pacientes que informaron ninguna mejoría con sildenafil y con los tres sujetos que señalaron no encontrarse satisfechos con el grado de mejora fue el tratamiento mediante inyección intracavernosa.

En síntesis, la disfunción eréctil, como sugiere la información epidemiológica es una condición prevalente en hombres con enfermedades pulmonares como AOS, EPOC y síndrome superpuesto. El vínculo etiológico es la hipoxia asociada que genera una deficiencia de óxido nítrico en el tejido eréctil. La primera línea de terapia debería ser el tratamiento convencional de los trastornos respiratorios

para el manejo de la DE dado que, de acuerdo con nuestra información, muestra mejoras sustanciales. A pesar de la escasez de información proveniente de estudios clínicos prospectivos bien diseñados, el agregado de un inhibidor de la fosfodiesterasa brindaría una tasa de respuestas

sustantivas sin comprometer de manera significativa, en nuestra opinión, la seguridad del paciente. En todo caso se debe utilizar el criterio clínico y, luego de discutir las opciones con el paciente, adecuar el tratamiento a sus necesidades y expectativas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sáenz de Tejada I, Angulo J, Celtek S et al. Physiology of erectile function. *J Sex Med* 1(3):254-65, 2004.
- Kim N, Vardi Y, Padma-Nathan H, Daley J, Goldstein I, Sáenz de Tejada I. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *J Clin Invest* 91(2):437-42, 1993.
- Verratti V, Di Giulio C, Berardinelli F et al. The role of hypoxia in erectile dysfunction mechanisms. *Int J Impot Res* 19(5):496-500, 2007.
- Teloken PE, Smith EB, Lodowsky C, Freedom T, Mulhall JP. Defining association between sleep apnea syndrome and erectile dysfunction. *Urology* 67(5):1033-7, 2006.
- Hirshkowitz M, Schmidt MH. Sleep-related erections: clinical perspectives and neural mechanisms. *Sleep Med Rev* 9(4):311-29, 2005.
- Ibañez M, Aguilar JJ, Maderal MA et al. Sexuality in chronic respiratory failure: coincidences and divergences between patient and primary caregiver. *Respir Med* 95(12):975-9, 2001.
- Alexandre B, Lemaire A, Roche N, Huchon G, Buvat J. Respiratory disease and sexual dysfunction: a national survey among patients associations. *J Sex Med (Suppl 1)*:112, 2004.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 8(8):1398-420, 1995.
- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of the American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 22(5):667-689, 1999.
- Li F, Feng Q, Zhang X, Liu Q. Treatment for erectile dysfunction patients with obstructive sleep apnea syndrome by nasal continual positive airway pressure. *Zhonghua Nan Ke Xue* 10(5):355-7, 2004.
- Margel D, Tal R, Livne PM, Pillar G. Predictors of erectile function improvement in obstructive sleep apnea patients with long-term CPAP treatment. *Int J Impot Res* 17(2):186-90, 2005.
- Aasebø U, Gyltnes A, Bremnes RM, Aakvaag A, Slørdal L. Reversal of sexual impotence in male patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypoxemia with long-term oxygen therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 46(6):799-803, 1993.
- Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 6(4):651-61, 1985.
- Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 167(1):7-14, 2003.
- Perimenis P, Karkoulas K, Konstantinopoulos A et al. The impact of long-term conventional treatment for overlap syndrome (obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease) on concurrent erectile dysfunction. *Respir Med* 101(2):210-6, 2007.
- Bateman ED, Feldman C, O'Brien J, Plit M, Joubert JR; COPD Guideline Working Group of the South African Thoracic Society. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): 2004 revision. *S Afr Med J* 94(7 Pt 2):559-75, 2004.
- Committee for Symptom score and quality of life. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R, editors. First International Consensus on Erectile Dysfunction. Plymouth: Health Publications Ltd; pp. 103-14, 2000.
- Rosen RC, Friedman M, Kostis JB. Lifestyle management of erectile dysfunction: the role of cardiovascular and concomitant risk factors. *Am J Cardiol* 96(12B):76M-79M, 2005.
- Perimenis P, Karkoulas K, Konstantinopoulos A et al. Sildenafil versus continuous positive airway pressure for erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: a comparative study of their efficacy and safety and the patient's satisfaction with treatment. *Asian J Androl* 9(2):259-64, 2007.
- Carson CC, Burnett AL, Levine LA, Nehra A. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. *Urology* 60(2 Suppl.2):12-27, 2002.
- Brock GB, McMahon CG, Chen KK et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 168(4 Pt 1):1332-6, 2002.
- Perimenis P, Konstantinopoulos A, Karkoulas K et al. Sildenafil combined with continuous positive airway pressure for treatment of erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea. *Int Urol Nephrol* 39(2):547-52, 2007.
- Roizenblatt S, Guilleminault C, Poyares D, Cintra F, Kauati A, Tufik S. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of sildenafil in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 166(16):1763-7, 2006.
- Perimenis P, Giannitsas K. Safety of sildenafil in the treatment of erectile dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea. *Expert Opin Drug Saf* 6(4):423-30, 2007.

Etiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento de la rinosinusitis crónica

Etiology, pathogenics, diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«En la actualidad se considera la rinosinusitis como una enfermedad inflamatoria de la mucosa de la nariz y los senos paranasales. Una correcta anamnesis y un minucioso examen físico son las bases para el diagnóstico.»

Enrique Mansilla
Profesor adjunto de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires
Jefe de Otorrinolaringología Infantil del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

SIIC: ¿Cómo se define la rinosinusitis crónica?

EM: Existen diversas maneras de clasificar y definir la rinosinusitis. Según el EPOS (Consenso Europeo sobre Poliposis Nasal y Rinosinusitis) se define la rinosinusitis crónica persistente como la inflamación nasal y paranasal que dura más de 12 semanas sin resolución completa de los síntomas. Estos últimos incluyen congestión nasal, dolor a la presión digital de los senos frontales o paranasales, disminución o pérdida del olfato y rinorrea mucosa o mucopurulenta. A este cortejo sintomático deben agregarse los hallazgos endoscópicos o tomográficos.

SIIC: ¿Por qué debe hablarse de rinosinusitis crónica y no de sinusitis crónica?

EM: Se prefiere el término rinosinusitis porque es mucho más preciso por varias razones: la rinitis precede a la sinusitis; puede haber rinitis sin sinusitis, pero no sinusitis sin rinitis, y por las características anatómicas y la similitud de las mucosas de la nariz y de los senos paranasales.

SIIC: ¿Cómo se definen las exacerbaciones agudas de la rinosinusitis crónica?

EM: Se las puede definir como la aparición repentina de síntomas de rinosinusitis aguda con una duración mayor de 10 días en un paciente que tuvo una rinosinusitis crónica o persistente con anterioridad y con mejoría terapéutica pero sin desaparición completa de los síntomas.

SIIC: ¿Cuál es la fisiopatogenia que explica la persistencia de los síntomas?

EM: En la actualidad se considera la rinosinusitis como una enfermedad inflamatoria de la mucosa de la nariz y los senos paranasales. Este proceso inflamatorio conduce a una alteración del transporte mucociliar que en la rinosinusitis crónica provoca lo que se conoce como una disquinesia ciliar secundaria, aumenta la producción del moco y produce edema con engrosamiento de la mucosa respiratoria. Estos cambios fisiopatológicos llevan a una disminución del calibre o al cierre completo de los ostia sinusales, con acumulación de las secreciones y alteraciones de la oxigenación, lo que crea un ambiente favorable para el desarrollo bacteriano de gérmenes anaerobios.

SIIC: ¿Existen factores de riesgo del huésped y ambientales?

EM: Son varios los factores de riesgo o predisponentes a tener en cuenta: la infección rinosinusal, la inflamación de naturaleza alérgica, las alteraciones inmunológicas, las alteraciones del transporte mucociliar, como la disquinesia

ciliar primaria o la fibrosis quística, las anomalías anatómicas como el tabique nasal destruido, las alteraciones del complejo osteonasal por pólipos o tumores y el reflujo gastroesofágico. Factores ambientales como la humedad y temperatura, el humo del tabaco y la contaminación ambiental son también importantes como causas predisponentes y deben ser tenidos en cuenta por el médico tratante.

SIIC: ¿Cuáles son los hallazgos salientes en los estudios histopatológicos?

EM: En los exámenes histopatológicos predominan las alteraciones del epitelio respiratorio con disminución de células ciliadas y daños estructurales de las cilias, aumento de células inflamatorias como neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y mastocitos, con inflamación intensa de la lámina propia y formación de microabscesos. Estos son los principales hallazgos anatomopatológicos.

SIIC: ¿Qué metodología de diagnóstico se utiliza?

EM: Una correcta anamnesis y un minucioso examen físico son las bases para el diagnóstico de la rinosinusitis. Los síntomas a tener en cuenta son la obstrucción nasal persistente, la descarga nasal mucopurulenta anterior o posterior, tos improductiva, rinolalia cerrada con halitosis y olor nasal, hiposmia y anosmia, astenia y anorexia con febrícula o fiebre moderada, epistaxis o vestibulitis nasal e irritabilidad y cefaleas. La rinoscopia con los métodos convencionales o con elementos ópticos es de gran ayuda para confirmar el diagnóstico clínico.

SIIC: ¿Cuál es el aporte de los estudios por imágenes?

EM: Las radiografías simples de senos paranasales (mento-naso placa o fronto-naso placa) y la tomografía computarizada con cortes axiales y coronales con contraste son los estudios más solicitados. La resonancia magnética nuclear sólo se pide en caso de complicaciones.

SIIC: Mencione los hallazgos más frecuentes en la radiología simple

EM: El engrosamiento de la mucosa, el nivel líquido cuando la radiografía se toma con el paciente de pie o el velamiento del grupo de senos paranasales anteriores son los hallazgos más frecuentes. De todas maneras las radiografías planas, en nuestro criterio, brindan sólo aportes marginales y su pedido no se justifica en forma rutinaria ya que no ayudan ni para el diagnóstico ni para evaluar la extensión de la enfermedad.

SIIC: ¿Y en la tomografía de cavidades paranasales?

EM: La tomografía es el método de imágenes más útil para valorar la rinosinusitis. Cuantifica la extensión y el volumen de la enfermedad, permite comprobar las posibles anomalías anatómicas y muestra el grado de permeabilidad del complejo osteomeatal. Lo correcto es pedirla con posterioridad a la terapéutica y siempre antes de un tratamiento quirúrgico.

SIIC: ¿Qué aportan los estudios endoscópicos al diagnóstico?

EM: La endoscopia flexible y la de óptica rígida son elementos de diagnóstico de alto valor. Con ellas se puede evaluar el estado anatómico y funcional de las fosas nasales, observar el complejo osteonasal y tomar material proveniente del meato medio para cultivos microbiológicos con un valor semejante al de la punción sinusal.

SIIC: ¿Cuál es la flora bacteriana predominante en pacientes con exacerbaciones agudas de rinosinusitis crónica?

EM: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*, con diferentes grados de resistencia, son los gérmenes más frecuentes tanto en las formas agudas como en las exacerbaciones de la rinosinusitis crónica. En las formas crónicas los gérmenes anaerobios *Chlamydia pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* deben ser también incluidos como agentes etiológicos.

SIIC: ¿Qué papel desempeñan los hongos en la perpetuación o reagudización del proceso?

EM: Las micosis pueden ser observadas en pacientes con rinosinusitis crónica en un moderado porcentaje de casos no mayor del 5%-10%. El 90% de esos pacientes tiene asma concomitante y sus características son las de provocar secreción verde o marrón, muchas veces acompañada de poliposis, con características radiológicas especiales y como complicación frecuente en pacientes inmunocomprometidos.

SIIC: ¿Cuáles son los antibióticos más utilizados en estos pacientes?

EM: Debido a que en la mayor parte de los casos el tratamiento es empírico, el médico tiene que basarse en el conocimiento de la epidemiología bacteriana del lugar en que actúa. Los betalactámicos, como la amoxicilina en primer lugar, solos o con inhibidores de las betalactamasas son los más usados. Los macrólidos y azólidos y la clindamicina tienen un efecto más limitado. Las fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina y la ofloxacina, pero sobre todo las más nue-

vas como la levofloxacina y la gatifloxacina tienen un amplio espectro y son de gran utilidad.

SIIC: ¿Cómo sería el efecto inmunomodulador que se atribuye a los macrólidos en patologías extrapulmonares?

EM: En 1959 se descubrió la acción antiinflamatoria de los macrólidos en la panbronquiolitis difusa y posteriormente se encontró que a concentraciones inferiores a la CIM (insuficientes para inhibir el crecimiento bacteriano) pueden actuar como agentes inmunomoduladores. Este es el caso de la claritromicina y de la azitromicina. Estos macrólidos intervienen en la modulación de la cascada inflamatoria inhibiendo la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, IL-10 y el FNT-alfa. Los macrólidos alteran la estructura de la célula bacteriana al modificar su composición externa por alteración de los lipopolisacáridos y proteínas favoreciendo la destrucción bacteriana. Interfieren en la síntesis de adhesinas o producen adhesinas alteradas con reducción del número de fimbrias lo que altera la adhesión bacteriana. Tienen un efecto antibiofilm. Disminuyen en un 80% la viscosidad del moco incrementando el transporte mucociliar. Por lo tanto, tanto por sus efectos antiinflamatorios como inmunomoduladores, los macrólidos pueden ser una alternativa terapéutica de suma utilidad en la rinosinusitis crónica.

SIIC: ¿Son útiles los tratamientos con descongestivos sistémicos y locales?

EM: Los descongestivos sistémicos tienen un efecto variable sobre el sistema nervioso central por lo que no consideramos su uso. El empleo de descongestivos tópicos es recomendado en forma de spray nasales a pacientes que tengan una importante obstrucción nasal. Su uso no debe exceder los 5-7 días y el más recomendable es la oximetazolina.

SIIC: ¿Qué indicaciones tienen los corticosteroides?

EM: Ya que por definición la rinosinusitis es un proceso inflamatorio de la nariz y la mucosa de los senos paranasales, el uso de corticosteroides es una indicación terapéutica relevante. La vía sistémica la utilizamos poco, en casos puntuales y en tandas cortas. En su lugar el uso de corticoides tópicos es una recomendación muy efectiva no solamente por sus importantes efectos antiinflamatorios locales sino también por su baja biodisponibilidad y escasos efectos secundarios, lo que hace que puedan utilizarse el tiempo que sea necesario aun en altas dosis.

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de enero de 2010, en las páginas de www.siiic.info que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

Uso de insulina U-500 en pacientes con resistencia grave a la insulina



Elaine Cochran, Columnista Experta de SIIC
Institución: National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.

En el manejo de la diabetes, el control de la glucemia es esencial. El objetivo del tratamiento es lograr que los niveles de hemoglobina A1C sean lo más próximos a los normales como sea posible y minimizar la hipoglucemia. Sin embargo, con frecuencia no se llega a estas metas terapéuticas. Esto es particularmente relevante en pacientes con resistencia grave a la insulina. En parte, la razón para que esto suceda podría ser que los pacientes reciban dosis insuficientes de insulina. La resistencia grave a la insulina se define por los requerimientos de insulina mayores de 200 U/kg/día en adultos o de 3 U/kg/día en los pacientes pediátricos. Debido al volumen de insulina requerida para ser administrada por vía subcutánea, resulta dificultoso utilizar las presentaciones de 100 unidades cuando los requerimientos exceden las 200 U/kg/día. Usar una forma de insulina más concentrada es efectivo; nuestra experiencia es principalmente con la insulina corriente humana 500 UI. Como esta presentación de insulina tiene propiedades únicas, se discutirán aspectos prácticos de su administración.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/172/362.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Retraso mental autosómico dominante

Irene Mademont-Soler, Columnista Experta de SIIC
Institución: Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

El retraso mental es una entidad clínica que se presenta con alta frecuencia en la población general y obedece a múltiples causas. El retraso mental de origen genético es etiológicamente heterogéneo y suele presentarse formando parte de cuadros clínicos más complejos. En la actualidad aún son pocos los genes conocidos asociados a este fenotipo, si bien para algunas enfermedades éstos están bien establecidos, como es el caso de la neurofibromatosis tipo 1, la esclerosis tuberosa y la distrofia miotónica de Steinert, todos ellos trastornos monogénicos de transmisión autosómica dominante causados por mutaciones en los genes NF1, TSC1 y TSC2, y DMPK, respectivamente. Estudios recientes están empezando a elucidar la patogénesis de estas enfermedades, sugiriendo así posibles dianas terapéuticas. Otra entidad que cursa con retraso mental autosómico dominante son los desequilibrios cromosómicos crípticos, que también acostumbran a asociarse a cuadros sindrómicos y que están empezando a ser diagnosticados actualmente gracias a las nuevas técnicas moleculares. En el presente trabajo se profundiza en el retraso mental que presenta un patrón de herencia autosómico dominante, con especial énfasis en las enfermedades neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa y distrofia miotónica de Steinert, y en el causado por desequilibrios cromosómicos crípticos.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/172/363.htm
Extensión aproximada: 4 páginas



Descrição da frequência de três mutações no gene da conexina 26 em pacientes com deficiência auditiva pre-lingual não-sindrômica

Raquel Spinassé Dettogni, Columnista Experta de SIIC
Institución: Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brasil

A deficiência auditiva é uma privação sensorial muito freqüente em seres humanos, na qual o sintoma comum é uma reação anormal diante do (*ante el*) estímulo sonoro. Em países desenvolvidos (*desarrollados*) um em cada 1 000 nascidos manifesta algum tipo de surdez e mais de 60% desses casos são de origem genética. No Brasil, acredita-se que apenas 16% da surdez seja causada por fatores genéticos. Das deficiências auditivas hereditárias aproximadamente metade é causada por mutações no gene gap junction protein beta-2 (GJB2), que codifica a conexina 26, constituinte de junções (*uniones*) comunicantes do ouvido interno responsáveis pela audição. Quatro alterações genéticas, nesse gene, apresentam alta prevalência em grupos étnicos específicos, a 35delG em caucásicos, a 167delT em judeus asquenazitas e as 235delC e W24X em populações orientais. Nesse estudo as mutações 167delT e W24X foram analisadas em 70 pacientes e a mutação 235delC foi analisada em 11 pacientes, todos capixabas (*nativos del Estado de Espírito Santo*), sem diagnóstico conclusivo e normais ou heterocigotos para a mutação 35delG. Para a pesquisa foi extraído o DNA do sangue periférico dos pacientes e utilizou-se a técnica de PCR-RFLP. A ocorrência das mutações estudadas não foi detectada nos pacientes analisados comprovando a diversidade étnica da surdez como mostrado em estudos prévios realizados sobre essas mutações.


 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/172/364.htm
Extensión aproximada: 7 páginas



Abordaje natural de la depresión en atención primaria

Benjamín Pérez Franco, Columnista Experto de SIIC
Institución: Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Toledo, España

En el abordaje ortodoxo de la depresión en medicina de familia existen importantes limitaciones. Tanto la diferenciación entre el origen endógeno y exógeno de la depresión como la discriminación entre las diversas manifestaciones sintomáticas -y por tanto subsíndromes- de la depresión son intrascendentes. Lo mismo ocurre con la discriminación entre ansiedad y depresión en la vida real; así como entre salud física y salud mental, y entre normalidad y depresión. También es intrascendente el uso de tests validados y de la entrevista estructurada para la detección y diagnóstico de la depresión, en comparación con la entrevista clínica narrativa; lo mismo sucede con la aplicación de tecnologías psicoterapéuticas de «marca» en comparación con el desarrollo de una buena alianza terapéutica entre médico y paciente y el conocimiento profundo del paciente por parte del médico. Estas mismas competencias son la mejor guía para saber cuándo instaurar tratamiento farmacológico y cuándo suspenderlo.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/172/365.htm
Extensión aproximada: 6 páginas



Diagnóstico diferencial de los prolactinomas

Marco Losa, Columnista Experto de SIIC
Institución: Università Vita-Salute, Milán, Italia

La hiperprolactinemia puede deberse tanto a adenomas hipofisarios que secretan prolactina (prolactinomas) como a tumores selares no funcionantes (denominados «seudoprolactinomas»). La relación entre el tamaño del tumor y el grado de prolactinemia habitualmente permite distinguir los prolactinomas de los pseudoprolactinomas; este diagnóstico diferencial es esencial, dado que la terapia es completamente diferente (médica en el primer caso, quirúrgica en el último). La posible coexistencia de otras causas fisiológicas, patológicas o yatrogénicas de hiperprolactinemia, así como artefactos de laboratorio («efecto gancho») y la presencia de variantes de prolactina desprovistas de actividad biológica (macroprolactinas) puede dar origen a errores. Los médicos deben conocer estos trastornos, dado que cuando no se reconocen se pueden realizar tratamientos inapropiados.

 **.info** Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/172/366.htm
Extensión aproximada: 5 páginas

Controversias acerca de la interacción exacta entre el sistema simpático y la resistencia a la insulina en la obesidad y la hipertensión

Kazuko Masuo, Columnista Experto de SIIC
Institución: Baker Heart Research Institute, Melbourne, Australia

La obesidad, la hipertensión y la hipertensión relacionada con la obesidad son problemas crecientes en salud pública. El aumento de la actividad simpática y de la resistencia a la insulina son hallazgos bien establecidos en obesidad e hipertensión. Sin embargo, existe información controvertida sobre la forma de interacción precisa entre la actividad simpática y la resistencia a la insulina en obesidad e hipertensión. En otras palabras, no se ha aclarado cuál es el *primus movens* en obesidad e hipertensión, en el aumento de la actividad simpática o de la resistencia a la insulina. La obesidad y la hipertensión tienen un fuerte determinante genético. La reducción en el gasto de energía y de la tasa metabólica en reposo predice un aumento de peso; el sistema nervioso simpático participa en la regulación del balance energético a través de la termogénesis. El efecto termogénico de las catecolaminas en la obesidad está mediado en los humanos a través de los receptores adrenérgicos β_2 y β_3 . Además los receptores β_2 influyen de manera importante sobre la reactividad vascular. Los polimorfismos genéticos del gen receptor adrenérgico β mostraron que alteran la función de los receptores adrenérgicos subtipos β_2 y β_3 y modifican de esa manera la actividad del sistema simpático (catecolaminas). Los polimorfismos genéticos del gen receptor adrenérgico β , especialmente Arg16Gly y Gln27Glu entre los polimorfismos de los receptores adrenérgicos β_2 y del Trp64Arg del receptor adrenérgico β_3 , están asociados con obesidad, hipertensión y resistencia a la insulina. El propósito de este artículo es revisar los conocimientos actuales sobre la relación entre la actividad del sistema simpático, la resistencia a la insulina, los polimorfismos de los receptores adrenérgicos beta, obesidad, e hipertensión para comprender mejor los papeles precisos de la actividad simpática y la resistencia a la insulina en la obesidad y en la hipertensión.

 **.info** Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/172/367.htm
Extensión aproximada: 10 páginas



Agentes virales e a predisposição para doenças neoplásicas e autoimunes

Janaína Luisa Leite, Columnista Experta de SIIC
Institución: Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

Os herpesvírus têm sido vistos como potenciais agentes carcinogênicos e identificados em diversas malignidades. Acometem (*Afectan*) indivíduos imunossuprimidos e também indivíduos saudáveis e possuem elevada prevalência. A capacidade de permanecerem latentes nas células do hospedeiro (*huésped*) garante aos vírus sua sobrevivência até serem reativados. Células infectadas por herpes supostamente não seriam destruídas por apoptose (*apoptosis*) em portadores de alterações no gene TP53. Nossos estudos comprovam uma maior prevalência de herpesvírus tipo 6 em pacientes transplantados renais do que numa população controle e mostram que polimorfismos no gene TP53 poderiam influenciar na suscetibilidade à infecção por este vírus. Observamos que os herpesvírus também podem aumentar o risco para o desenvolvimento de carcinomas da pele e isso se associa ao perfil genotípico GSTM1-GSTT1+. Mais recentemente, estudando doenças auto-imunes, observamos que a infecção pelo herpesvírus 6 aumentou a susceptibilidade para o desenvolvimento da doença (*enfermedad*) de Graves. Estes estudos poderão ter utilidade na prevenção de doenças. Por exemplo, pacientes em imunodepressão que tenham infecção por herpesvírus devem ser particularmente mais cuidadosos em relação à exposição solar.


 **.info** Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/172/368.htm
Extensión aproximada: 4 páginas

Hacia una nueva clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria en el DSM-V



María Calado Otero, Columnista Experta de SIIC
Institución: Hospital Meixoeiro, Vigo, España

Objetivos: En este trabajo se aborda la actualización de los estudios epidemiológicos sobre trastornos de la conducta alimentaria (TCA) efectuados en España. Se analizan aquellas cuestiones que pueden influir en los resultados obtenidos en los estudios de registros de casos, estudios con cuestionarios como instrumento de detección, estudios de dos fases y aquellos trabajos que emplean otras metodologías. Finalmente se revisa el debate vigente sobre la clasificación de los TCA en el DSM-V. **Conclusiones:** La epidemiología de los TCA puede divergir en función de la variada metodología empleada, así como en función de los diversos criterios diagnósticos clasificatorios. Según estos últimos se pueden llegar a producir cambios con las nuevas propuestas para el DSM-V.

 **.info** Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/172/369.htm
Extensión aproximada: 5 páginas

Estudios descriptos por sus mismos autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

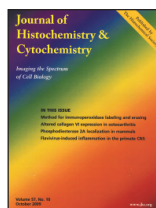
La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo origen.

Las páginas de siicsalud de la sección Crónicas de autores contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

Trypanosoma cruzi modula a via endocitica de cardiomiocitos in vitro

Maria de Nazaré Correia Soeiro

Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil



Correia Soeiro describe su artículo editado en *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 54(6):605-614, Jun 2006.

La colección en papel de *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php

Rio de Janeiro, Brasil (especial para SIIC)

Células eucarióticas estão em constante comunicação com o meio extracelular. Parte desta comunicação é realizada através da endocitose, que é um processo pelo qual (por el cual) ocorre a internalização de diferentes ligantes, incluindo partículas e mesmo agentes patogênicos. Assim (De esta manera), a endocitose participa de importantes funções biológicas, incluindo a transmissão e recepção de sinais proliferativos ou metabólicos, captação de nutrientes, atuando (actuando) também no controle de alguns processos imunológicos. A endocitose ocorre através de diferentes rotas (vías) tais como a (i) fagocitose e a (ii) pinocitose. A fagocitose envolve a internalização de grandes partículas (> 0.5 µm), incluindo microorganismos e células mortas. Apesar de ser mais frequente e intenso em fagócitos profissionais (profesionales) tais como macrófagos e neutrófilos, este evento endocítico ocorre também em células fagocíticas não profissionais como fibroblastos, células endoteliais, cardiomiócitos, entre outras, apresentando, no entanto (sin embargo), menores níveis e ocorrendo mais lentamente em relação às células "profissionais".

A pinocitose representa a internalização de pequenas ou grandes moléculas, colóides, vírus, pequenas bactérias ou partículas menores de 0.5 µm, podendo (puede) ser subdividida em: (a) macropinocitose (com formação de grandes e heterogêneos vacúolos com cerca de 0.5-20 µm), e (b) micropinocitose (com geração de pequenas vesículas com cerca de 50-150 nm).

Enquanto a micropinocitose representa um importante mecanismo constitutivo de recirculação de membranas, a macropinocitose é um processo transitório que pode ser induzido por fatores de crescimento e por algumas moléculas de patógenos (ex. bactérias e vírus), tendo sido (siendo) observada em diferentes tipos celulares. A micropinocitose inclui ainda a (i) endocitose mediada ou dependente de caveola, (ii) endocitose dependente ou mediada por clatrina, e (iii) a endocitose independente de clatrina e caveolina.

Durante a internalização de ligantes, ocorre o destacamento de vesículas endocíticas a partir da membrana celular, seguido de fusão (fusión) à endossomas iniciais (iniciales) de distribuição ("early endosomes-sorting"). Nestes compartimentos há seleção e direcionamento de solutos, ligantes e receptores para seus destinos através de diferentes vias, podendo (i) retornar para a membrana plasmática (diretamente ou através de endossomas de reciclagem – "recycling endosomes") para reciclagem, ou ainda serem (o aun ser) (ii) transportados para endossomas tardios ("late endosomes") e lisossomas, resultando em degradação. Outras vias alternativas também incluem o transporte de moléculas para o trans-Golgi.

O sistema endossomal, localizado da superfície celular até (hasta) a região perinuclear, está presente em células eucarióticas como uma dinâmica e interconectada rede de organelas caracterizadas por suas diferenças relacionadas à morfologia, pH, composição, localização e função. Nestes (en estos) compartimentos observam-se diferentes microdomínios funcionalmente distintos. GTPases monoméricas Rabs são pequenas proteínas (20-29 kDa) implicadas na seleção da carga, no brotamento e motilidade da vesícula, na adesão e fusão de membranas, e na identidade funcional da organela, entre outras ações (acciones).

Vários parasitos intracelulares são capazes de alterar o tráfego endocítico de suas células hospedeiras (huéspedes). Como o protozoário *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas, regula a expressão e funcionalidade de várias moléculas e vias metabólicas de cardiomiócitos,

alvos (blancos) de infecção e inflamação em ambas a fase da doença, o objetivo do presente estudo foi caracterizar a via endocítica de cardiomiócitos infectados por este parasito in vitro. No nosso estudo, analisamos a infecção das células cardíacas por dois estoques de *T. cruzi* (cepa Y e clone Dm28c, representantes dos biotipos II – referente ao ciclo doméstico, e I – referente ao ciclo silvestre, respectivamente) e os resultados obtidos revelaram-se semelhantes, independentemente do estoque utilizado. Avaliamos ao longo (Evaluamos a lo largo) de uma cinética de infecção (2-72 horas), a expressão das GTPases: (i) Rab7, envolvida (involucrada) principalmente na agregação e fusão de compartimentos tardios, apresentando um importante papel na biogênese e manutenção dos lisossomas, (ii) Rab11 relacionada ao transporte e retorno de moléculas endocitadas para a superfície celular via compartimentos endossomais de reciclagem, e (iii) Rab5 envolvida na organização de subdomínios, na formação da vesícula endocítica a partir da membrana plasmática, na fusão homotípica e transporte de vesículas entre endossomas iniciais. O EEA1 é uma proteína efetora de Rab5, cuja função é auxiliar na chegada (llegada), adesão e fusão da vesícula a membrana de um compartimento aceptor.

A soma dos resultados qualitativos (por microscopia de epifluorescência) e quantitativos (por citometria de fluxo e "Western blotting") revelou que embora (aunque) a expressão de Rab5a esteja (está) inalterada, observa-se regulação negativa de sua molécula efetora EEA1 durante a invasão de cardiomiócitos pelo *T. cruzi*. Adicionalmente, observamos que Rab7 e Rab11 são moduladas negativamente durante a infecção por estes parasitos, alcançando índices de redução de cerca 40 e 30%, respectivamente. Desta forma, como a regulação negativa de EEA1, Rab7 e Rab11 poderia comprometer a captação e transporte de ligantes endocíticos, a seguir avaliamos (evaluamos) a capacidade endocítica de cardiomiócitos infectados. Observamos que a infecção de cardiomiócitos por 48 horas altera a internalização de ligantes de fase fluida (como o traçador endocítico fluorescente Dextran-FITC), corroborando dados anteriores do nosso grupo sobre a inibição da fagocitose de ligantes manosilados (partículas de zymosan A) frente a invasão de cardiomiócitos pelo parasito in vitro.

Nossos dados sugerem que a regulação na expressão de GTPases contribui para as alterações na capacidade endocítica de ligantes de pinocitose e fagocitose pelas células cardíacas durante infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. Dados nossos ainda não publicados mostram que a infecção por este protozoário também reduz (reduce) a endocitose de albumina bovina (BSA) e transferrina por macrófagos obtidos de camundongos (ratos) infectados. Análises in situ (em cardiomiócitos) associadas a dados obtidos pela incubação de macrófagos com sobrenadantes de culturas de células infectadas indicam a participação de fatores solúveis (do parasito e/ou das células hospedeiras) nas alterações observadas: de fato (de hecho), em culturas de células cardíacas infectadas pelo *T. cruzi*, algumas células não parasitadas apresentam modificações na expressão de GTPases e na internalização de traçadores endocíticos. Nossos dados referentes as alterações na via endocítica de células cardíacas durante sua interação com o *T. cruzi* abrem interessantes perspectivas que devem ser investigadas, incluindo a possível ação de moléculas sintetizadas pelos próprios cardiomiócitos infectados. De fato, células cardíacas não são apenas elementos mecânicos responsáveis pela contratilidade do coração. Estas células são metabolicamente ativas e aptas a sintetizar mediadores e moléculas inflamatórias além de apresentarem (presentar) atividade microbicida. No caso da infecção pelo *T. cruzi* podemos destacar a expressão de óxido nítrico sintetase constitutivo e indutível e de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II.

Estudos recentes utilizando cultivo primário de cardiomiócitos infectados pelo *T. cruzi* in vitro mostraram que este tipo celular é capaz de produzir citocinas pró-inflamatórias incluindo TNF-α, IL-1β e quimiocinas. Interessantemente, vários relatos têm (han) mostrado a ação de mediadores inflamatórios na modulação de GTPases. Assim (de esa manera), é possível que além de albergarem os parasitos, os cardiomiócitos possam contribuir para o controle da carga parasitária e/ou da inflamação in vivo, e que os

mediadores inflamatórios produzidos por eles possam também regular a expressão de suas próprias Rabs como descrito neste estudo. Outra hipótese a ser investigada seria a participação de moléculas do *T. cruzi* na regulação das GTPases de cardiomiócitos infectados, a semelhança (*similitud*) do que já foi descrito em outras infecções por fungos, vírus, bactérias e protozoários.

De fato, a capacidade de sobrevivência de alguns patógenos no interior de vacúolos parasitóforos envolve diferentes estratégias de manipulação da maturação (*maduración*) deste vacúolo. A *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose, reside em um fagossoma modificado que se torna refratário à fusão fagolisossomal, escapando assim, de mecanismos bactericidas e conseqüentemente da eficiente apresentação antigênica pelo hospedeiro. A inibição fagolisossomal é em parte atribuída a lipídeos bacterianos homólogos à moléculas de fosfatidilinositol de células de mamíferos, que dirigem e participam, entre outras coisas, do tráfego (*tránsito*) endocítico. Esses lipídeos bacterianos bioativos interferem com o tráfego vesicular e com a biogênese

de organelas das células hospedeiras por (i) promover a fusão dos fagossomas a compartimentos iniciais pelo recrutamento e manutenção de Rab5, e (ii) por bloquear o recrutamento de Rab7.

Além de lipídeos bioativos, proteínas quinases de micobactérias também têm sido implicadas nas alterações da maturação fagolisossomal que promovem a sobrevivência de patógenos nas células hospedeiras. Outros exemplos de parasitos capazes de reprogramarem a via endocítica de seus hospedeiros alterando as propriedades fusogênicas dos vacúolos parasitóforos incluem o *Toxoplasma gondii*, a *Leishmania*, *Listeria monocytogenes* e a *Salmonella* sp. Em resumo, nossos resultados sobre a via endocítica de cardiomiócitos infectados pelo *Trypanosoma cruzi* trazem (*traen*) importantes contribuições para o entendimento da fisiologia e biologia celular desta infecção. Assim, a utilização de abordagens bioquímicas e morfológicas realizadas no nosso estudo permitiu uma análise qualitativa e quantitativa da via endocítica de células cardíacas frente à sua invasão pelo *T. cruzi*.

Consumo de cocaína y su relación con la hiperactividad infantil

Ana Inés Ros Soler

Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, Orihuela, España



Ros Soler describe su artículo editado en *Actas Españolas de Psiquiatría* 32(6):346-352, Nov 2004.

La colección en papel de *Actas Españolas de Psiquiatría* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2001.

Indizada en SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtml.php

Orihuela, España (especial para SIIC)

El tratamiento farmacológico de primera elección entre los niños hiperactivos está basado en sustancias psicoestimulantes. Debido a las características neurobiológicas de este cuadro las anfetaminas consiguen el efecto paradójico, neutralizando las deficiencias atencionales y reduciendo la hiperactividad motora de estos pacientes. Encontramos efectos similares, durante la práctica clínica, entre algunos de los usuarios que demandan tratamiento por el consumo de cocaína. Estos relatan aumento de relajación así como de las capacidades de la atención y de la planificación tras el consumo de esta droga, en contra de la hiperestimulación esperada. Hallamos en la teoría de la automedicación una hipótesis explicativa. El síndrome residual del cuadro hiperactivo en los adultos se ha asociado con déficit de dopamina. Asimismo la cocaína aumenta el tono dopaminérgico del SNC, al actuar como agonista de este neurotransmisor.

En la literatura científica encontramos recientes estudios que relacionan ambos trastornos, la gran mayoría con muestras estadounidenses. No se encontraron investigaciones al respecto con población española. Por ello, diseñamos el presente estudio descriptivo, de corte transversal y retrospectivo, cuyo objetivo es conocer la prevalencia del TDAH entre los pacientes que

demandan tratamiento por consumo de cocaína. La muestra está compuesta por un total de 109 personas, dividida en dos grupos: el grupo experimental, formado por pacientes en tratamiento por la Unidad de Conductas Adictivas de Orihuela, y el grupo control, pacientes seleccionados aleatoriamente entre los de consultas externas de traumatología del hospital de referencia. Todos ellos con un rango de edad comprendido entre 16 y 40 años.

Los participantes contestaron una batería compuesta por una entrevista estructurada elaborada al efecto para recoger los datos sociodemográficos, el módulo E de la SCID-I para evaluar el trastorno por consumo de drogas y un cuestionario que recoge los criterios nosológicos del síndrome hiperactivo. Además, los sujetos del grupo control se sometieron a detección de drogas de abuso mediante uroanálisis *in situ*.

Como fuente adicional de información y, para mayor objetividad del estudio, añadimos los datos aportados por un familiar a través del cuestionario que evalúa TDAH. La información de los familiares ha evitado la sobrestimación de los resultados, pues la autoapreciación de los consumidores de cocaína ascendía hasta un 54% la tasa de comorbilidad de trastornos hiperactivos en la infancia.

Así, los resultados indican, a la baja, una prevalencia del 21% de TDAH entre los cocainómanos. Esta cifra se solapa con las investigaciones estadounidenses. El síndrome residual aparece en el 12% del grupo total experimental (que corresponde al 62% del TDAH infantil). El grupo control muestra una tasa del 3% de prevalencia del síndrome hiperactivo; cifra que permanece estable, tanto si obviamos la información adicional del familiar como si no lo hacemos. Desde la perspectiva de la prevención comunitaria debemos también tener en cuenta este trastorno como un factor de riesgo hacia la toxicomanía en general, y la adicción a la cocaína en particular.

Fatores de risco cardiovascular e mortalidade: seguimento em longo prazo

Luis Alberto de Souza Ciorlia

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, Brasil



De Souza Ciorlia describe su artículo editado en *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 85(1): 20-25, Jul 2005.

La colección en papel de *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Index Medicus - Medline, Excerpta Medica - Embase, Lilacs (Bireme) y SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtml.php

São José do Rio Preto, Brasil (especial para SIIC)

A queda (*El descenso*) da mortalidade por doenças (*enfermedades*) cardiovasculares (DCV) está sendo conseguida nos Estados Unidos e o mesmo declínio (*descenso*) está ocorrendo em países em desenvolvimento (*desarrollo*), graças a mudanças favoráveis alcançadas no estilo de vida e nos fatores de risco (*factores de riesgo*). Também

para o Brasil têm sido identificadas tendências ao declínio, mormente (*normalmente*) para DAC e doenças cerebrovasculares (DCbV), de modo bem documentado para as regiões metropolitanas, notadamente Belém, Salvador e São Paulo. Apesar disso, o volume de informações de que se dispõe sobre a distribuição e comportamento deste tipo de doença e seus fatores de risco no Brasil ainda é pequeno.

Foi realizada avaliação das alterações do colesterol total (CT), níveis de pressão arterial (PA), índice de massa corporal (IMC) e tabagismo além (*además*) da ocorrência de eventos cardiovasculares fatais (*fatales*) (F) e não fatais (NF), sob intervenção dietética e comportamental e seguimento em longo prazo (*largo plazo*) (até 20 anos) em um grupo fechado (*cerrado*) composto por 621 eletricitários (*electricistas*) de ambos os sexos, com idade média de 29.1 ± 7.1 anos, variando de 15 a 59 anos. Foram construídas curvas atuariais para analisar os eventos cardiovasculares F e NF.

Concluindo, com a intervenção a longo prazo em 621 eletricitários,

verificou-se que houve (*se comprobó que hubo*) redução significativa no hábito de fumar, colesterol sérico total e pressão arterial sistólica. O uso de medicamentos reduziu significativamente níveis pressóricos sistólico e diastólico e o índice de massa corporal apresentou aumento significativo e gradativo. A probabilidade de os indivíduos continuarem livres de qualquer

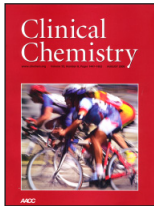
evento cardiovascular foi de 98.1% enquanto que para os eventos fatais foi de 99.2%.

Esses resultados comprovam que iniciativas voltadas para a (*dirigidas a la*) prevenção devem ser prioritárias, com a intenção de se modificar as taxas (*tasas*) de morbi-mortalidade das DCV.

Polimorfismos del PPAR-gamma y lipidemia posprandial

Fernando Cardona

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España



Cardona describe su artículo editado en *Clinical Chemistry* 52(10):1920-1925 Oct, 2006. La colección en papel de *Clinical Chemistry* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Abstracts Express, Analytical Abstracts, Biological Abstracts, Biosis, Chemical Abstracts Service, Current Awareness in Biological Sciences, Current Clinical Cancer, Current Contents/Life Sciences, Excerpta Medica/Embase, Index Medicus, Medline, Reference Update, Research Alert, Science Citation Index y **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Málaga, España (*especial para SIIC*)

El síndrome metabólico es una enfermedad compleja caracterizada por obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa y dislipidemia. La dislipidemia asociada con el síndrome metabólico se caracteriza por elevados niveles plasmáticos de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, y por descenso de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La hiperlipidemia posprandial también se asocia al síndrome metabólico.

Se intentó relacionar numerosos genes con este síndrome. El receptor de la proliferación de los peroxisomas (PPAR-gamma) es un miembro de la superfamilia de las hormonas esteroideas y es un regulador transcripcional de la adipogénesis. *In vivo*, los ácidos grasos insaturados son ligandos del PPAR-gamma, y se demostró que éste podría ser un mediador en la respuesta fisiológica a los lípidos. Estudios en seres humanos mostraron que las tiazolidindionas disminuyen la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia a través de su interacción con los receptores de PPAR-gamma. La inducción de lipoproteínas lipasa por PPAR-gamma libera ácidos grasos, mientras que la activación de la proteína transportadora de ácidos grasos (FATP) aumenta la captación de ácidos grasos. Esas acciones contribuyen a aumentar el almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo.

Se ha descrito una variante del PPAR-gamma que contiene una sustitución de un aminoácido prolina por alanina en el codón 12 (P12A). Funcionalmente esta variante presenta una reducida afinidad al elemento de respuesta y una baja capacidad para activar genes diana.

Algunos estudios examinaron la relación entre la variante Pro12Ala en la isoforma PPAR-gamma y las variables metabólicas. En este sentido, algunas

investigaciones obtuvieron resultados variables que proponen incremento, decrecimiento y efectos neutrales en el índice de masa corporal.

En personas obesas con hiperlipidemia familiar combinada se observó asociación del polimorfismo Pro12Ala del PPAR-gamma con la hipertrigliceridemia, en la que se presenta un incremento de triglicéridos y un descenso de colesterol HDL en portadores del alelo Ala12, aunque no se encontró relación entre el polimorfismo Pro12Ala del gen PPAR-gamma y los ácidos grasos libres en ayunas en la población general. La posibilidad de un manejo distinto de los ácidos grasos libres bajo diferentes condiciones –por ejemplo, en el estado posprandial– no debe ser descartado y necesita ser estudiado.

El objetivo de nuestro estudio es, por tanto, determinar la influencia del polimorfismo Pro12Ala del PPAR-gamma en la hipertrigliceridemia posprandial de pacientes con síndrome metabólico, tomando también en consideración los genotipos de la apolipoproteína E, ya que nuestro grupo demostró una estrecha relación entre este gen y la hipertrigliceridemia posprandial en el síndrome metabólico.

Setenta y cuatro pacientes con síndrome metabólico se sometieron a una sobrecarga oral de 60 g de grasa y se les midió colesterol, triglicéridos, HDLc, apolipoproteína AI, apolipoproteína B, resistencia a la insulina por el índice HOMA, ácido úrico, excreción de ácido úrico y, a las 3 horas, triglicéridos, colesterol, apolipoproteína AI, apolipoproteína B, los sujetos que superaron los 150 mg/dl entre los valores basales y tras la sobrecarga fueron clasificados con hipertrigliceridemia posprandial. También se estudiaron sus variables antropométricas y se los clasificó de acuerdo con la presencia o ausencia de los polimorfismos del PPAR-gamma y el genotipo de apolipoproteína E E3/3.

El 64.7% de sujetos portadores de Ala12 presentaban hipertrigliceridemia posprandial ($p = 0.00032$) con un riesgo asociado de 7.6; el 87.5% de los portadores de Ala12 y apo E no E3/3 tenían una hipertrigliceridemia posprandial mayor de 150 mg/dl a las 3 horas de sobrecarga, con un riesgo asociado de 23.8. Los análisis de regresión logística indicaron que los polimorfismos de PPAR-gamma y apo E se asocian a la presencia de hipertrigliceridemia posprandial.

Podemos concluir que el polimorfismo Pro12Ala asociado a un genotipo de la apolipoproteína E no E3/3 se asocia con un elevado riesgo de presentar lipidemia posprandial en pacientes con síndrome metabólico tras una sobrecarga grasa, lo que demuestra una estrecha relación entre estos dos genes en la regulación del aclaramiento de lipoproteínas.

Distribuição espacial da incidência da co-infecção *M. tuberculosis*/HIV no estado de São Paulo, 1991-2001

Antonio Luiz Rodrigues Júnior

Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil



Rodrigues Júnior describe su artículo editado en *Revista de Saúde Pública* 40(2):265-270 Abr, 2006. La colección en papel de *Revista de Saúde Pública* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Ribeirão Preto, Brasil (*especial para SIIC*)

A epidemia de aids deu (*dio*) visibilidade à incidência de tuberculose, que passou a incidir nos indivíduos HIV+, dada a condição de imunossupressão, principalmente, das classes socioeconômicas mais baixas (*bajas*). A “reemergência” da tuberculose ocorreu devido ao abandono do tratamento, que contribuiu para o aparecimento (*aparición*) da forma resistente às drogas

terapêuticas; o aumento do fluxo (*flujo*) migratório, devido às atividades de distribuição de bens (*bienes*) e de serviços.

O *Mycobacterium tuberculosis* pode ser transmitido nas localidades com alta densidade demográfica, pela proximidade com bacilíferos; o HIV não é transmitido pela proximidade, mas por uma complexa rede de relacionamentos pessoais. Estudos prévios identificaram a existência de dois padrões (*estándares*) epidemiológicos diferentes de transmissão de aids, no Estado de São Paulo: um, para a cidade de São Paulo, a capital do Estado, com densidade demográfica de 6 452 hab/km², que apresenta intensa atividade terciária e que apresentou um declínio do coeficiente de incidência de aids; e, outro, para os outros municípios do Estado, cujas (*cuyas*) densidades demográficas variam de 17 a 2.692 hab/km², em que o coeficiente de incidência aumenta, principalmente, pela (*por la*) transmissão heterossexual. O presente estudo objetivou conhecer a distribuição espacial da incidência de tuberculose em casos notificados de aids ao Ministério da Saúde do Brasil, nos 645 municípios do Estado de São Paulo, Brasil. Um

estudo retrospectivo foi realizado com a divisão político-administrativa do Estado de São Paulo, com 645 municípios (coortes dinâmicas), por ter a maior produção econômica do País, considerando a incidência acumulada de casos de aids com diagnóstico positivo de tuberculose, anualmente de 1991 até 2001, além (*además*) dos casos em que o diagnóstico de tuberculose era desconhecido, mas havia presença de febre e tosse persistentes, caquexia, astenia e micobacteriose disseminada, por serem sintomas de tuberculose. Os municípios foram agregados de acordo com a divisão administrativa do Estado, em 24 Regiões de Saúde (DIR), cujos municípios-sedes foram adotados como localidades centrais.

Pela teoria de Christaller, a ocupação do território brasileiro se deu pelos pólos-regionais, identificados como localidades centrais, que distribuem bens e serviços às localidades vizinhas próximas. A difusão de epidemias, como a aids, obedece esta estrutura de dependência; então (*entonces*), este estudo considerou o coeficiente de incidência das 24 localidades centrais para estimar o risco (*riesgo*) dos 621 municípios do Estado, usando o método de estimação krigagem convencional para processo pontuais gaussianos, numa adaptação da teoria de Christaller (geografia humana) com os métodos geostatísticos (geografia física) para construir um modelo de predição (*predictivo*). Os resultados mostraram que as áreas com os maiores coeficientes de incidência de tuberculose em casos de aids coincidiram com as áreas mais densamente povoadas (*pobladas*), confirmando o referencial teórico de que a tuberculose se propaga pela proximidade com o bacilífero. Os semivariogramas mostraram coerência (princípio de causalidade de Hill) com o referencial teórico: para a incidência de casos de aids, o semivariograma não foi crescente, inviabilizando o ajuste do modelo geostatístico; para a incidência de tuberculose em casos de aids, o semivariograma mostrou comportamento crescente, com assíntota, permitindo identificar os valores iniciais dos parâmetros pepita, contribuição, amplitude e distância máxima. As áreas com alta densidade demográfica também mostraram alta proporção de transmissão de aids por via ignorada, que reflete (*refleje*) uma capacidade deficitária de identificação da categoria de transmissão de aids. Dentre (*Entre*) as mulheres que apresentaram tuberculose, a categoria de transmissão de aids mais frequente foi a heterossexual.

A análise espacial considerou a cidade de São Paulo (capital) separadamente das outras localidades, criando uma partição (*creando una partición*) em

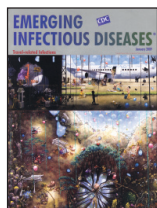
que existem características sociais, demográficas e epidemiológicas bastante diferentes. A capital apresentou declínio da incidência de aids, desde 1998, e da detecção de tuberculose em casos de aids, dada a mudança (*cambio*) do critério de diagnóstico de aids (antes era o Caracas/Rio de Janeiro, atualmente método laboratorial); a composição do padrão epidemiológico de incidência da co-infecção dentre os casos masculinos mostrou a categoria de transmissão de usuários de drogas injetáveis (*inyectables*) como a mais prevalente (6.4 por 10 000 habitantes), seguida das categorias homo/bissexual (5.1), heterossexual (4.0) e ignorada (3.7). Dentre os outros municípios, Santos (região portuária) e Ribeirão Preto (região de agronegócios) apresentaram padrões de incidência da co-infecção semelhantes (*semejantes*) e com altos riscos, apenas diferindo na proporcionalidade das categorias de transmissão homossexual/bissexual e usuários de drogas injetáveis; a categoria de transmissão pelo uso de drogas injetáveis foi maior nos outros municípios, dentre os casos masculinos da co-infecção (4.1 por 10 000 habitantes).

A divisão em Regiões de Saúde não revela partições de risco sobre o espaço (*espacio*), pois os mecanismos de transmissão de doença não estão restritos aos limites político-administrativo do Estado, mas revela uma responsabilidade política perante (*frente*) a sociedade, em torno da hierarquização (*jerarquización*) dos serviços de saúde e dos programas de prevenção e de assistência à saúde pública. As reais (*reales*) magnitudes da co-infecção *M. tuberculosis* e HIV são desconhecidas, pois os dados (*datos*) utilizados neste estudo referem-se à incidência de tuberculose no momento que diagnóstico de aids foi feito, sem identificar os casos de tuberculose ocorridos após (*luego*) o diagnóstico de aids, tornando os coeficientes subestimativas das verdadeiras dimensões da co-epidemia. O método geostatístico, adaptado à teoria de localidades centrais, mostrou coerência metodológica; o modelo de semivariância para a incidência de aids não resultou em assíntota, que é um requisito para o método de krigagem, mas foi adequado para a incidência de tuberculose em casos de aids, que, teoricamente, não contribui para falácias ecológicas. A diferença de padrões epidemiológicos da co-epidemia entre a capital do Estado e os outros municípios ficou evidente. O mapa temático da co-infecção mostrou uma tendência de diminuição do risco em direção a oeste, tendo seu máximo na região metropolitana de São Paulo.

Evidencia molecular del paso trasplacentario de *Pneumocystis jirovecii* en el hombre

Marco Antonio Montes-Cano

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España



Montes-Cano describe su artículo editado en *Emerging Infectious Diseases* 15(1):125-127, 2009.

La colección en papel de *Emerging Infectious Diseases* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Index Medicus/Medline, Current Contents, Excerpta Medica y SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Sevilla, España (*especial para SIIC*)

Actualmente, la transmisión de *Pneumocystis* por vía aérea se ha demostrado en modelos con animales y se supone que constituye la forma de transmisión más importante en la especie humana al describirse brotes de neumonía por *Pneumocystis* (PcP) en pacientes inmunodeprimidos atendidos en la misma unidad, transmisión desde pacientes con PcP al personal sanitario que los atendía o desde madres con PcP a sus hijos recién nacidos, aportándose recientemente hallazgos moleculares de la capacidad de transmisión desde sujetos colonizados a otros susceptibles que pueden presentar PcP. Sin embargo, las pruebas de la temprana adquisición de la infección y colonización por *Pneumocystis* en diferentes mamíferos, incluido el hombre, ha justificado el estudio de la vía vertical o transplacentaria como una ruta alternativa de transmisión de este microorganismo.

Los estudios disponibles sobre la transmisión transplacentaria de las diferentes especies de *Pneumocystis* sugieren que varía de unos mamíferos a otros dependiendo del tipo de placenta. La transmisión transplacentaria de *Pneumocystis* se ha demostrado en los conejos, pero no parece ocurrir en ratas y ratones. En la especie humana, la transmisión transplacentaria de *Pneumocystis* se sugirió por primera vez para explicar los casos de PcP en recién nacidos publicados antes de la epidemia de sida. Posteriormente, se publicó un controvertido caso en el que se comunicó la infección por *Pneumocystis* en el feto de una madre con infección VIH y PcP que no pudo ser corroborado posteriormente utilizando inmunofluorescencia con anticuerpos específicos. Sin embargo, el presente estudio demuestra, sin

lugar a dudas, la capacidad de *Pneumocystis jirovecii* para transmitirse por vía transplacentaria, al identificar mediante técnicas moleculares la presencia simultánea de ADN de dos genes diferentes de *P. jirovecii* en el tejido pulmonar del 35% de los fetos muertos antes de nacer que, al no haber llegado a respirar, no habían podido adquirir la infección por vía aérea, así como en el 5% de las placentas estudiadas, lo que indicaba que constituían la vía de paso de la infección.

Los resultados de este estudio han aportado la primera prueba molecular de la capacidad de *P. jirovecii* para transmitirse en el ser humano a través de la placenta desde la madre al feto. *Pneumocystis jirovecii* es un microorganismo con tropismo pulmonar que necesita unirse a los neumocitos tipo I del alvéolo pulmonar para proliferar, no se ha demostrado que pueda crecer en otros ambientes como los órganos genitales femeninos. En este sentido, para que pueda producirse la transmisión transplacentaria desde el pulmón de la madre al feto debe existir previamente una diseminación hematológica. Varios estudios han documentado, tanto por métodos moleculares como morfológicos, la presencia en sangre de *P. jirovecii* en pacientes con infección por VIH. Por otra parte, se ha podido demostrar la presencia de ADN de *Pneumocystis* en sangre y líquido amniótico de conejas preñadas, especie donde la transmisión transplacentaria está bien documentada. Además, en la especie humana, un estudio realizado en Chile mostró que el 15.5% de las mujeres en el tercer trimestre de su embarazo estaban colonizadas por *P. jirovecii*. Basándose en estos datos, se ha sugerido que las modificaciones en la respuesta inmune asociadas al embarazo podrían favorecer la colonización por *P. jirovecii*, permitiendo su diseminación hematológica y transmisión transplacentaria de la madre al feto.

En términos biológicos la reproducción humana puede considerarse bastante ineficiente, ya que una considerable proporción de embarazos, que puede oscilar entre 12% y 22% no llegan a buen término. El conocimiento actual sobre las causas que explican este fenómeno es limitado. En sentido amplio se considera un aborto espontáneo el que se produce entre la concepción y el momento en que el feto es viable, alrededor de la semana 23 de gestación, después de este momento y hasta la semana 36 de gestación se

produziria um parto pretérmino, que é responsável del 70% del mortalidade neonatal y del 50% del las secuelas neurológicas del los recién nacidos. La mayoría del los abortos espontáneos ocurren durante el primer trimestre del embarazo y están frecuentemente relacionados con anomalías cromosómicas del feto, mientras que los que se producen más tarde se relacionan con factores extrínsecos o del la madre. Las infecciones intrauterinas son una causa bien establecida de rotura prematura del las membranas y parto pretérmino, habiéndose identificado una variedad del gérmenes entre los que se incluyen *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Gardnerella vaginalis* o *Bacteroides* spp., e incluso microorganismos no cultivables como *Leptotrichia* spp., que actuarían produciendo un aumento del citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas y metaloproteasas que conduce a la maduración del cuello uterino, la rotura del membranas, las contracciones y el parto prematuro. En esta misma línea, diversos estudios han confirmado el papel del las infecciones como causa del aborto espontáneo, sobre todo durante el segundo trimestre del embarazo. Aunque los microorganismos pueden acceder a la placenta y al feto por vía hematogena, se considera que en la mayoría del los casos la infección se produce por vía ascendente desde el

tracto genital, por lo que la mayoría del los estudios han intentado relacionar estas complicaciones obstétricas con la flora bacteriana presente en la vagina y el cuello uterino. Diversos hongos pueden formar parte también del la microbiota presente en el tracto genital femenino. De hecho, las infecciones cervicovaginales por *Candida* pueden afectar a un 20% del las mujeres embarazadas, pero la incidencia del infecciones ascendentes es menor del 1% y parece que raramente causan complicaciones en el embarazo. Sin embargo, las infecciones fúngicas constituyen una del las principales causas del abortos en el ganado.

El hecho del que las mujeres embarazadas puedan estar colonizadas por *Pneumocystis jirovecii*, la reciente demostración del la capacidad del este microorganismo del transmitirse verticalmente y la alta tasa del infección documentada en abortos espontáneos obligan a plantear el papel que este microorganismo puede desempeñar alterando el desarrollo normal del embarazo en la especie humana.

Todo ello abre, sin lugar a dudas, nuevas líneas en investigación básica, que podrían esclarecer las posibles implicaciones clínicas del *Pneumocystis jirovecii* durante el embarazo y permitir el establecimiento del medidas preventivas si fuesen necesarias.

Quanto maior o tamanho dos adipócitos, mais provável a sua morte por rotura

Isabel Azevedo

Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal



Azevedo describe su artículo editado en *Obesity Surgery* 16(6):804-806, Jun 2006.

La colección en papel de *Obesity Surgery* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechtm.php

Porto, Portugal (especial para SIIC)

A obesidade, situação que actualmente tanto perturba a saúde e qualidade de vida dum (*de un*) número crescente del pessoas, desde idades cada vez mais jovens, continua a mostrar grande resistência às medidas com que se tenta (*intenta*) prevenirla e combatê-la. Por essa razão são importantes todos os contributos (*aportes*) que permitam compreender melhor os mecanismos subjacentes à obesidade e às suas várias complicações, entre as quais se incluem o síndrome metabólico, com a resistência à insulina, estado pró-inflamatório, dislipidemia e hipertensão arterial, e conseqüentes complicações cardiovasculares, doenças biliares, artropatias e cancro, entre outras.

Vários trabalhos del investigação têm vindo (*vienen*) a demonstrar que o estado del obesidade se acompanha dum situação inflamatória, demonstrável a partir da presença dos respectivos marcadores no plasma sanguíneo, situação inflamatória essa que desempenha um papel muito importante na facilitação/agravamento del várias, se não todas, as patologias que lhe estão associadas. Alguns desses trabalhos demonstraram que a sede del processo inflamatório é o próprio tecido (*tejido*) adiposo, onde se acumulam macrófagos, macrófagos esses que, recentemente, Cinti et al (2005) mostraram estarem em roda (*alrededor*) del adipócitos mortos. Estes autores demonstraram não só a localização dos macrófagos no tecido adiposo, em volta del adipócitos mortos, como dissemos, mas também del restos del adipócitos, incluindo fragmentos del gotícula gorda, que os macrófagos fagocitavam.

Ao olhar (*Al mirar*) para o tecido adiposo, ao microscópio, e verificando a heterogeneidade del tamanho das células, sobretudo quando os tecidos provinham del ratos ou pessoas mais gordas, começámos a reflectir (*reflejar*) na dificuldade/resistência à lipólise que os adipócitos del maiores dimensões deveriam ter, pela simples razão del que, sendo aproximadamente esféricos, a relação superfície del membrana celular por unidade del volume ser obviamente menor (factor geométrico) quanto maiores as dimensões dos adipócitos. Isto é, havendo uma situação/estímulo favorecedora del lipólise, os adipócitos maiores teriam uma remoção da sua gordura proporcionalmente menor del que adipócitos mais pequenos.

A situação del ciclo vicioso em que esses adipócitos grandes pareciam estar levou-nos (*nos llevó*) a especular sobre o seu futuro y seu fim. E aí surgiu a hipótese del que um destino provável seria a rotura por excesso del tamanho. Uma vez que os problemas que se punham para análise desta hipótese eram del natureza física/matemática, consultámos um engenheiro (*ingeniero*) mecânico (Prof. Paulo MST del Castro). Com a sua colaboração, utilizando o método del elementos finitos y o software

ABAQUS, modelizou-se o comportamento del duas esferas, uma com o dobro del raio (*doble del radio*) del outra, com paredes finas y semelhantes nos dois casos, como acontece com os adipócitos.

O modelo mostrou que, quando comprimidas entre dois planos rígidos, o valor del stress (*estrés*) equivalente del Tresca era 3.5 vezes superior para a esfera maior, em comparação com a menor. Isto é (*Es decir*), submetidos a compressões semelhantes, é muito mais provável a rotura dos adipócitos maiores del que os del menores dimensões. Esta verificação veio ao encontro (*vino al encuentro*) del vários tipos del questões (*questiones*) que têm intrigado a comunidade médica que estuda a obesidade: Uma delas prende-se (*se fija*) mesmo com o tamanho dos adipócitos y a percepção, nunca completamente clarificada, del que o tamanho dos adipócitos não era sempre o mesmo y esse facto (*hecho*) poderia relacionar-se com a morbidade da obesidade. Outra é a questão del impacto muito diferente que tem a obesidade conforme a sua localização preferencial, sendo a obesidade visceral muito mais patogénica del que a obesidade periférica.

Vários mecanismos, nomeadamente (*nominalmente*) relacionados com territórios del drenagem sanguínea, concentração hormonal y densidade del receptores, foram invocados. Mas a hipótese que neste trabalho propomos (*proponemos*) permite relacionar dum (*de una*) forma simples a patogenicidade dos adipócitos com a respectiva localização, propondo-se, assim, mais um, y presumimos que importante, mecanismo: a cavidade intra-abdominal está sujeita a grandes y bruscas variações del pressão, como está demonstrado em acessos del tosse, exercícios físicos, muito mais uns del que outros, certas patologias, apneia obstrutiva del sono, etc. Curiosamente, os aumentos del pressão intra-abdominal com aquelas manobras são ainda maiores nas pessoas obesas.

A nossa hipótese permite, também, explicar a história del visfatina, adipocina a que se deu este nome por parecer ser preferencialmente segregada pelos adipócitos viscerais. Posteriormente verificou-se que a expressão del gene del visfatina é semelhante nos dois tipos del gordura, visceral y subcutânea, y que, além disso, a proteína não tem uma sequência del secreção, significando essa constituição que muito provavelmente não é sujeita a um processo del secreção, implicando o seu aparecimento (*surgimiento*) no sangue a destruição celular. A nossa teoria, del que os adipócitos se rompem, y se rompem mais facilmente na cavidade abdominal, explica que venha (*haya*) mais visfatina, por rotura das células, da gordura dessa localização.

A obesidade é, como a clínica, a epidemiologia y, mais recentemente, a bioquímica têm mostrado, o resultado del acontecimentos, mecanismos y comportamentos muito complexos, que demorarão o seu tempo y muito esforço (*esfuerzo*) investigacional para serem devidamente conhecidos. A questão del tamanho dos adipócitos y respectiva relação com a susceptibilidade à morte celular por rotura, que apresentamos neste trabalho, constitui apenas mais um aspecto a ser tido (*tenido*) em conta nessa complexa realidade. Tem havido, no entanto, uma atenção crescente ao papel dos macrófagos que se localizam no tecido adiposo y segregam muitas das citocinas, se bem que não todas, que daí provêm (*provienen de allí*).

O próprio stress oxidativo, que se está a demonstrar ter também o seu papel na patogenia do síndrome metabólico, pode, pelo menos em parte, ser directamente devido à actividade dos macrófagos. Ou seja, o tamanho dos adipócitos parece constituir, só por si, um risco para reacções inflamatórias com todas as sequelas que a estas se associam, particularmente os eventos cardiovasculares. E se a quantidade de gordura que uma pessoa acumula

depende de múltiplos factores, requerendo a sua solução, por isso, múltiplas abordagens preventivas/terapêuticas, propomos que entre estas abordagens preventivo/terapêuticas se incluam medidas que levem ao aumento da razão número de adipócitos/volume de gordura. Isto é, intervenções facilitadoras da diferenciação de pré-adipócitos poderão ajudar (*podrá ayudar*) a reducir o risco de doença associada à obesidade.

PCR en tiempo real en el empiema pleural paraneumónico

David Tarragó

Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España



Tarragó describe su artículo editado en *Clinical Microbiology and Infection* 14(9):828-834, Sep 2008.

La colección en papel de *Clinical Microbiology and Infection* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004.

Indizada en Medline/Index Medicus, Current Contents, Science Citation Index, Research Alert, Embase, Cas y SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechtm.php

Madrid, España (especial para SIIC)

La enfermedad neumocócica invasiva afecta principalmente a niños y ancianos de todo el mundo, en estos últimos produce una gran mortalidad. Existen 91 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* que se diferencian por la estructura química de su cápsula. No todos los serotipos tienen la mismas características en cuanto a invasividad y resistencia a antibióticos y sus prevalencias cambian dependiendo de la edad, la situación geográfica y las condiciones socioeconómicas. La mayoría de los casos son producidos por un número limitado de serotipos. Un paso previo a la enfermedad es la colonización de las mucosas de la nasofaringe aunque una gran proporción de niños se encuentra colonizado sin sufrir enfermedad. Los neumococos se ven sometidos a distintas presiones selectivas que tienen que ver principalmente con el uso de vacunas frente a determinados serotipos y el uso de antibióticos que afectan ecológicamente la colonización de las mucosas. Estas presiones seleccionan el serotipo de los neumococos y producen cambios en su prevalencia que pueden a su vez traer consigo cambios en la expresión clínica de la enfermedad y su epidemiología.

La vigilancia epidemiológica de los serotipos es imprescindible para monitorizar todos estos cambios y establecer las políticas de intervención oportunas. En estos momentos existe una gran controversia sobre el papel de las vacunas conjugadas en el reemplazo y la reemergencia de serotipos no incluidos en éstas. Sin embargo, no se discute la eficacia de estas vacunas que han resultado excelentes para la reducción de la enfermedad invasiva por los serotipos que incluyen. En los estudios llevados a cabo en Estados Unidos, en donde la vacuna conjugada heptavalente se introdujo en el año 2000, se observa que la enfermedad neumocócica invasiva ha sufrido una caída espectacular. Esta caída no sólo se observa en los niños, que son la diana de esta vacuna, sino también en los adultos por el llamado "efecto rebaño".

Las técnicas de PCR para el diagnóstico de la enfermedad neumocócica invasiva se encuentran incluidas en los documentos de la Unión Europea relativas a la confirmación microbiológica de los casos junto con el cultivo y la detección del antígeno. En este sentido, el ECDC está dando los primeros pasos para una vigilancia epidemiológica de las enfermedades neumocócicas en todo el ámbito europeo tratando de armonizar las distintas definiciones,

técnicas y prácticas médicas de hasta 31 países diferentes.

La metodología de PCR en tiempo real descrita en el artículo de Tarragó y col., del Laboratorio de Referencia de España, permite no sólo la detección del ADN de todos los neumococos sino también la determinación de los serotipos directamente en muestras clínicas tales como sangre, líquido pleural y líquido cefalorraquídeo sin necesidad de aislar la cepa bacteriana. En algunas muestras clínicas el rendimiento de los cultivos microbiológicos convencionales es muy bajo (incluso por debajo del 10%) principalmente por la administración de antibióticos a los pacientes antes de la toma de muestras, lo que justifica plenamente el uso de estas técnicas. Esta novedosa metodología se basa en una batería de 11 PCR diferentes en tiempo real que detecta los 91 serotipos y es capaz de identificar 24 de ellos. Las PCR están diseñadas para amplificar específicamente diferentes genes que pertenecen al locus capsular de *Streptococcus pneumoniae* y presentan una alta sensibilidad que les permite detectar cargas neumocócicas muy bajas.

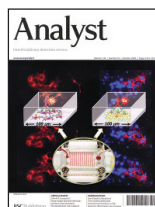
Esta tecnología ha sido aplicada para el estudio del empiema pleural pediátrico en España y sus resultados han sido publicados en septiembre de 2008 en la prestigiosa revista "Emerging Infectious Diseases" de los Centers for Disease Control and Prevention, de Atlanta, EE.UU. El estudio abarcó 208 niños con empiema pleural de tres hospitales españoles de Sevilla, Málaga y Barcelona. De 118 líquidos pleurales en los que no se pudo aislar el neumococo (cultivo negativo) el ADN del neumococo fue detectado mediante técnicas moleculares en el 84% de ellos, y en el 77% de éstos se llegó a identificar el serotipo. El análisis molecular indicó que el serotipo 1 (48%), seguido de los serotipos 7F (13%) y 3 (11%) son los responsables del gran incremento (se ha multiplicado por 13 de 1998 a 2006) de las neumonías complicadas en la edad pediátrica que se ha venido observando en los últimos años en España. Estos serotipos no están incluidos en la vacuna conjugada heptavalente y son uniformemente susceptibles a los antibióticos y sumamente invasivos. Por tanto, la epidemiología basada únicamente en los métodos convencionales de laboratorio puede introducir un sesgo favorable a los serotipos asociados a resistencia a antimicrobianos. El aumento de los serotipos 1, 5 y 7F se relaciona con el aumento de neumonías complicadas (empiemas) que prolongan la estancia hospitalaria y requieren cirugía. El serotipo 3 se relaciona con peor pronóstico y aumento de la internación. Muchos trabajos sugieren que el aumento de algunos serotipos está asociado al éxito de determinados clones que encuentran en las situaciones cambiantes el ambiente favorable para su expansión. En este sentido, la caracterización de las cepas mediante MLST (*multilocus sequence typing*) es muy útil para profundizar en la epidemiología de los serotipos y permite establecer relaciones que resultan imprescindibles en los estudios microbiológicos básicos.

Este trabajo resalta la necesidad de aplicar técnicas moleculares no sólo en el diagnóstico primario sino también en la caracterización de los patógenos involucrados en las principales enfermedades que nos afectan.

Nueva metodología analítica para el control de calidad de principios activos en fármacos

María Dolores Sicilia Criado

Universidad de Córdoba, Córdoba, España



Sicilia Criado describe su artículo editado en *Analyst* 131(1):81-89, Ene 2006.

La colección en papel de *Analyst* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en Medline, Analytical Abstracts y SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechtm.php

Córdoba, España (especial para SIIC)

Recientemente se ha desarrollado una nueva metodología analítica, el

método de grado de enlace tensioactivo-colorante, que permite la rápida y simple determinación de principios activos con muy diferente estructura molecular en preparados farmacéuticos utilizando un mismo procedimiento analítico. Este método se basa en el efecto que las drogas terapéuticas ejercen en la formación de agregados mixtos de tensioactivos y colorantes con carga opuesta. La formación de estos agregados es monitorizada fotométricamente a través de los cambios que se producen en las características espectrales del colorante cuando éste pasa a formar parte del agregado mixto. La adición de la droga a mezclas acuosas de tensioactivo y colorante produce una disminución del grado de enlace entre ambos compuestos debido a la competencia que se establece entre colorante y

droga para interactuar con el tensioactivo. La disminución del grado de enlace tensioactivo-colorante es directamente proporcional a la concentración de droga en disolución, lo que permite su cuantificación. El único requisito que se debe cumplir para la cuantificación de un determinado principio activo usando el método de grado de enlace tensioactivo-colorante es que dicho principio activo sea capaz de interactuar de forma efectiva con el tensioactivo para formar agregados mixtos droga-tensioactivo. La mayoría de las drogas utilizadas como principios activos en fármacos cumplen este requisito, ya que, o bien tienen carácter anfifílico (compuestos que poseen partes hidrofóbicas e hidrofílicas claramente diferenciadas en su estructura molecular) o son sustancias hidrotópicas aromáticas (compuestos con estructura similar a los compuestos anfifílicos, es decir, poseen grupos hidrófobos e hidrófilos en su estructura molecular, pero su hidrofobicidad es menor). Así, se ha comprobado que drogas anfifílicas como los ácidos fenámicos: 1 ácido flufenámico, meclofenámico, mefenámico y niflúmico, utilizados como potentes antiinflamatorios y analgésicos, y el ácido fusídico y su sal sódica, 2 antibióticos ampliamente usados en el tratamiento de infecciones oculares y de piel, pueden ser determinados a bajos niveles de concentración (del orden de mg L⁻¹) basándonos en la disminución que estas drogas originan en el grado de enlace entre el tensioactivo catiónico bromuro de didodecildimetilamonio y el colorante aniónico Coomassie Azul Brillante G. La sensibilidad obtenida para la determinación de drogas hidrotópicas mediante el uso del método de grado de enlace tensioactivo-colorante depende en gran medida de la estructura molecular de la droga. Es mayor para aquellos compuestos que poseen grupos iónicos capaces de interactuar

electrostáticamente con el tensioactivo y aumenta a medida que aumenta la hidrofobicidad de la molécula. Utilizando el sistema químico bromuro de didodecildimetilamonio-Coomassie Azul Brillante G se han determinado drogas aromáticas hidrotópicas ácidas: ácido salicílico y acetilsalicílico, ácido benzoico, p-amino benzoico y p-aminohidroxibenzoico y neutras: resorcinol, a niveles de concentración similares o ligeramente inferiores a los determinados para drogas anfifílicas.

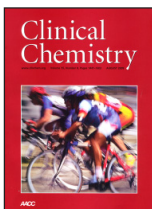
La elevada sensibilidad y selectividad del método hace posible el análisis directo de las muestras sin necesidad de llevar a cabo la separación del principio activo del resto de los componentes del fármaco (otros principios activos y excipientes); sólo se requiere la dilución de los fármacos líquidos y la puesta en disolución de los fármacos sólidos. Con este sencillo tratamiento de muestra se analizaron todo tipo de preparados farmacéuticos: pastillas, cremas, geles, ungüentos, pastillas y granulados efervescentes, cápsulas, supositorios, pomadas, etc. Otras prestaciones analíticas del método de grado de enlace tensioactivo-colorante que lo hacen especialmente adecuado para el control de calidad de drogas en fármacos se relacionan a continuación.

Versatilidad: un único procedimiento analítico permite determinar gran variedad de principios activos en una gran variedad de preparados farmacéuticos; **precisión:** la desviación estándar relativa del proceso analítico completo varía entre 1% y 2%; **p simplicidad:** tanto en la etapa de tratamiento de muestra como en la etapa de medida, por lo que no se requiere un adiestramiento especial del analista; **rapidez:** el análisis de la muestra, incluido su tratamiento previo, se realiza en pocos minutos; **bajo costo en instrumentación** (sólo se requiere un valorador fotométrico) y reactivos.

Una variante en el gen APOA5 influye sobre la dislipidemia en pacientes VIH positivos

Montse Guardiola

Hospital Universitari de Sant Joan, Barcelona, España



Guardiola describe su artículo editado en *Clinical Chemistry* 52(10):1914-1919, Oct 2006. La colección en papel de *Clinical Chemistry* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Abstracts Express, Analytical Abstracts, Biological Abstracts, Biosis, Chemical Abstracts Service, Current Awareness in Biological Sciences, Current Clinical Cancer, Current Contents/Life Sciences, Excerpta Medica/Embase, Index Medicus, Medline, Reference Update, Research Alert, Science Citation Index y **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/mr/mpselechtm.php

Reus, España (especial para SIIC)

El tratamiento antirretroviral en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia a un elevado riesgo cardiovascular debido a la presencia de un estado inflamatorio crónico y alteración del metabolismo lipídico, sobre todo debido a uno de los componentes de la terapia antirretroviral más comúnmente utilizado: los inhibidores de la proteasa. Los inhibidores de la proteasa mejoran la morbimortalidad de los pacientes VIH pero se asocian a lipodistrofia, resistencia a la insulina e hiperlipidemia (elevan los niveles de colesterol y triglicéridos en plasma).

La apolipoproteína A5 fue descubierta recientemente y es un gen importante en el control del metabolismo lipídico y sobre todo clave en la regulación de los niveles de triglicéridos, tanto en modelos animales como en seres humanos. En humanos se llevaron a cabo varios estudios de asociación utilizando polimorfismos en el gen, como el cambio que tiene lugar en la región promotora, el polimorfismo -1131T>C, en varios tipos de poblaciones (individuos sanos, diabéticos, con hiperlipidemia familiar combinada, hipercolesterolemia familiar, hipertrigliceridemia), que permitieron ver que los portadores del alelo poco frecuente tienen elevados niveles de triglicéridos en circulación respecto de los individuos normales.

La APOA5 se expresa principalmente en hígado, donde puede influir la síntesis y secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y en la circulación se distribuye en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y en las lipoproteínas ricas en TG (quilomicrones [Q] y VLDL), lo que permite que estimule la actividad lipolítica de la lipoproteína lipasa (LPL).

Con todo esto, nos interesó analizar mediante un estudio de asociación si el gen APOA5 puede influir en la hiperlipidemia presente en pacientes VIH positivos tratados con inhibidores de la proteasa.

Para ello determinamos el genotipo del polimorfismo -1131T>C de

229 pacientes con infección por VIH seguidos retrospectivamente durante 5 años y de los cuales 148 estaban siendo tratados con inhibidores de la proteasa. De estos pacientes disponíamos de los niveles de lípidos en plasma determinados a lo largo de los 5 años de estudio.

Separamos los pacientes en dos grupos según el genotipo: salvaje (TT) o portador de la variante (TC/CC) y no encontramos diferencias en cuanto a edad, distribución por sexos ni en el índice de masa corporal; por lo tanto, los dos grupos eran comparables. Nos centramos en analizar los cambios en su perfil lipídico durante los 5 años de tratamiento con inhibidores de la proteasa y encontramos que los portadores del alelo C tenían niveles de TG en plasma significativamente más elevados que los individuos que no presentan esta alteración, al primer, segundo y tercer año de tratamiento (representaban aumentos del 43%, 38% y 44%, respectivamente). Al cuarto y quinto año observamos la misma tendencia pero sin llegar a ser estadísticamente significativa; suponemos que debido a que a los 4 y 5 años presentamos una gran reducción en el número de pacientes con determinaciones lipídicas porque al tratarse de un estudio prospectivo, 4 y 5 años atrás no había tanta conciencia sobre estas alteraciones en estos pacientes.

Obtuvimos resultados parecidos con los niveles de colesterol total, que representaban aumentos significativos del 16% en el primer año de tratamiento, 21% en el segundo y 20% en el tercero.

En el caso de los niveles de colesterol asociado a HDL (HDLc) los portadores del alelo C presentaban niveles más bajos aunque sin llegar a ser estadísticamente significativos, y la relación colesterol total/HDLc llegaba a ser un 78% más alta que en los que no presentaban el alelo C, llegando a superar el quintil superior de riesgo cardiovascular.

Esta fuerte asociación con los parámetros lipídicos estaba solamente asociada a los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa, ya que en el otro grupo de pacientes no encontramos diferencias significativas en ninguno de los parámetros lipídicos.

En resumen, los efectos adversos sobre los parámetros lipídicos de los inhibidores de la proteasa se ven intensificados en los pacientes portadores del alelo C del gen APOA5. Creemos que este efecto sobre los niveles de lípidos en plasma puede ser debido a una activación del proceso de síntesis, o un descenso en el catabolismo de las lipoproteínas, o a una combinación de ambos. El efecto hiperlipemizante de los inhibidores de la proteasa está, en parte, mediado por la interacción directa con el elemento regulador de la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico SREBP (sterol regulatory element-binding proteins), que resulta en un aumento de la síntesis de lípidos. Y uno de los genes regulados por los SREBP es el

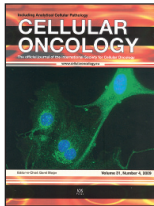
gen de la APOA5 y, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos de acción que la llevan a ser uno de los reguladores de los niveles de TG más importantes, hasta el momento sabemos que puede dificultar la síntesis y secreción de las VLDL en el hígado y que una vez en circulación estimula la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG. La posible alteración en la actividad de la proteína apoA-V debida a la presencia del polimorfismo

puede ser la responsable de este fenotipo hiperlipidémico en los pacientes VIH positivos tratados con inhibidores de la proteasa. Por tanto, a la espera de futuros estudios que lo confirmen, estos resultados sugieren la utilización del gen APOA5 como marcador de predisposición a hiperlipidemia como consecuencia del tratamiento con inhibidores de la proteasa.

La citometría de flujo en el estudio de la *side population*

Jordi Petriz

Instituto de Investigación del Hospital Valle de Hebrón, Barcelona, España



Petriz describe su artículo editado en *Cellular Oncology* 28(1-2):37-53, 2006. La colección en papel de *Cellular Oncology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en Biosis Previews, Biochemistry & Biophysics Citation Index, Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, Embase/Excerpta Medica, Elsevier Biobase/Current Awareness in Biological Sciences (CABS), Global Abstracts, Global Health, Index Medicus, Journal Citation Reports/Science Edition, Medline, Research Alert y SIIC Data Bases.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php

Barcelona, España (especial para SIIC)

En 1996, Goodell y col. describieron por primera vez la presencia de una subpoblación de células madre muy minoritaria en la médula ósea: la *side population* (SP). Está formada por células que se caracterizan por ser CD34 negativas y que presentan una gran plasticidad, con gran capacidad de repoblación y de autorrenovación. Además, se encuentran en la mayor parte de los tejidos analizados: médula ósea, músculo cardíaco y esquelético, endotelio, sistema nervioso, hígado, páncreas, piel y en sangre de cordón umbilical. También se describieron en todas las especies de mamíferos estudiadas: humanos, ratones, ratas, cerdos y primates no humanos, siendo menos del 0.1% de las células totales en tejidos adultos.

La SP se descubrió mediante un ensayo funcional empleando citometría de flujo y células vivas de la médula ósea, debido a la exclusión del fluorocromo Hoechst 33342 (Ho342). Esta sonda fluorescente es activamente excluida por las células SP, un fenómeno que puede revertirse en presencia de inhibidores de transportadores multidroga. En el año 2000, Zhou y col. identificaron la proteína responsable de la exclusión de Ho342, el transportador ABCG2. Sin embargo, y hasta hoy, no se describió ningún marcador celular alternativo específico para esta subpoblación tan minoritaria. La excitación de Ho342 requiere láser ultravioleta, lo que da lugar a una doble emisión, en el azul y en el rojo. Las células SP son capaces de extruir en contra de gradiente este fluorocromo, disminuyendo su concentración intracelular y por tanto la fluorescencia que éstas emiten, apareciendo como una débil pero aparente extensión de la población celular mayoritaria.

El protocolo original para la identificación de la SP está disponible en internet (www.bcm.edu/labs/goodell/protocols.html), pero en nuestro laboratorio aplicamos algunas modificaciones con el objetivo de optimizar y facilitar el procedimiento, puesto que existen parámetros críticos para la correcta resolución de la SP. Adaptamos el protocolo para detectar la presencia de células SP en muestras de escaso volumen, como las de origen pediátrico, aunque el objetivo final fue reducir en lo posible la manipulación de las muestras, evitando así pérdidas celulares y preservando la funcionalidad del transportador ABCG2.

La mayoría de las muestras procesadas y analizadas en nuestro laboratorio sirvieron para poner de manifiesto que la SP consiste efectivamente en una fracción muy minoritaria. En humanos, la SP representa aproximadamente

un 0.05% del total de células nucleadas en médula ósea ($n = 100$, rango = 0.004%-0.96%). Además, cuando el número de estas células tan escasas lo permitió, realizamos simultáneamente diversas tinciones con anticuerpos monoclonales específicos de poblaciones leucocitarias, como el CD45, y también dirigidos contra otros antígenos de superficie: CD34, CD38, CD54, CD90, CD117 y CD133, con el objetivo de detectar algún marcador específico de la SP. Los resultados que obtuvimos de la expresión antigénica, nos permitieron confirmar que la SP es CD34 negativa, CD45 positiva/débil y CD38 débil/negativa. A su vez pudimos determinar que las células SP son también negativas para el resto de los marcadores incluidos en nuestro panel de análisis. El hecho de que no hayamos detectado ningún marcador específico de la SP, junto al hecho de la no expresión de CD34, un marcador de superficie expresado por las células madre de la sangre, sugiere un fenotipo muy primitivo para las células de SP.

De especial interés y motivo de controversia a la vez, es el posible origen de células madre malignas dentro del compartimiento SP. Al analizar diferentes muestras procedentes de pacientes afectados de cáncer y leucemias en nuestro laboratorio, pudimos comprobar cómo es posible detectar una fracción mucho mayor de células SP, con un incremento de hasta un 15%. Ocasionalmente, es incluso también posible observar cómo la SP aparece duplicada, resultados que en realidad obedecen a la existencia de importantes alteraciones en el contenido de ADN en esas muestras de origen patológico. Actualmente y en estos casos, es nuestro objetivo tratar de demostrar que la SP podría estar enriquecida en células madre tumorales, pudiendo ser éstas las responsables de dificultar o impedir la remisión a largo plazo, por sobreexpresión de transportadores multidroga. El importante descubrimiento de las células de la SP aporta una complejidad todavía mayor a la biología de las células madre humanas, con grandes consecuencias clínicas, como las aplicaciones relacionadas con el trasplante de células madre o con protocolos específicos de terapia génica sobre células progenitoras muy indiferenciadas. El estudio de la SP puede aportar mucha información sobre el conocimiento de las células madre e incluso sobre la demostración de la existencia de las controvertidas células madre tumorales. Sin embargo, la metodología actual para estudiar células aisladas y plenamente funcionales supone una manipulación de los tejidos de origen biológico que puede implicar daño celular sobre las muestras sujeto de estudio, a la vez que afectar la actividad del transportador ABCG2. Mediante citometría de flujo podemos obtener de manera fácil y rápida mucha información sobre la SP, pero existe mucha heterogeneidad en los resultados obtenidos por diferentes laboratorios. Además, la identificación de esta población de células madre tan indiferenciada mediante tinción con Ho342 obliga a incorporar en el laboratorio instrumentación tecnológica de elevado costo y mantenimiento. Por tanto, pensamos que sería necesario y de gran utilidad poder profundizar en aquellos estudios multiparamétricos basados en la citometría de flujo asociados a tecnologías de *alto rendimiento*, utilizando complejos paneles de anticuerpos monoclonales que nos permitieran definir el fenotipo de las células de la SP y la compleja fisiología de estas células, así como el origen y la relación de las distintas células de la SP que podemos encontrar en los tejidos y órganos estudiados en un mismo individuo.

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

Síndrome nefrótico familiar: presentación de 12 casos y revisión de la literatura



Miguel Liern

Médico Pediatra y Nefrólogo Infantil, Servicio de Nefrología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

Introducción

El síndrome nefrótico constituye una causa frecuente de nefropatía infantil. Aproximadamente el 80% de los niños que responden al tratamiento con corticoides por lo general tienen un cuadro histológico denominado de cambios mínimos; el 20% restante corresponde a hialinosis focal y segmentaria (HFS) o a proliferación mesangial difusa, muchas veces resistentes a los tratamientos habituales.¹

El cuadro clínico predominante se caracteriza por edemas de diferente magnitud, proteinuria mayor de 40 mg/m²/hora, hipoalbuminemia (menor de 2 g/ml) e hipercolesterolemia. Entre las formas familiares se describe una presentación autosómica dominante (AD) y otra autosómica recesiva (AR) con patrones evolutivos generalmente distintos.²

La forma AR es la más frecuente, afecta con preferencia a niños, tiene diferentes grados de expresión fenotípica y suele progresar rápidamente hacia la insuficiencia renal crónica (IRC).^{3,4} Por su parte, la forma AD es inicialmente menos grave y su evolución hacia la IRC es más lenta.³ En ambos casos predomina la HFS.

Entre los pacientes con enfermedad autosómica recesiva se han informado también formas corticorresistentes, de buen pronóstico y no relacionadas genéticamente con el grupo corticorresistente.

Independientemente de su linaje genético, la respuesta al tratamiento y su caracterización histológica contribuyen a establecer el pronóstico de la enfermedad.⁵

Pacientes y métodos

Este es un estudio descriptivo de una serie de casos de 12 pacientes (6 pares de hermanos) no consanguíneos con una media de edad de 7 años y 8 meses (2-16 años), 3 mujeres.

Cinco de estos pares de hermanos carecían de antecedentes familiares de nefropatías; el último par presentaba el antecedente materno de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a síndrome nefrótico corticorresistente.

Todos los casos se caracterizaron por la presencia de proteinuria mayor de 40 mg/m²/hora, con hipoalbuminemia menor de 2 g/dl e hipercolesterolemia en 2 o más miembros de una familia afectada en 1 o más generaciones.

Consideramos herencia autosómica dominante cuando hay miembros de una misma familia afectados en 2 o más generaciones y autosómica recesiva cuando únicamente son afectados familiares de una generación.³

Todos los pacientes recibieron 48 mg/m²/día de metilprednisona durante 6 semanas y luego 32 mg/m²/día cada 48 horas durante

otras 6 semanas. Se consideró remisión el descenso de la proteinuria a 4 mg/m²/hora o menos, con normalización de la albuminemia y del colesterol sérico de acuerdo con los percentiles para sexo y edad. En aquellos que no se logró la remisión se utilizó ciclofosfamida 2 mg/kg/día durante 12 semanas y ciclosporina 150 mg/m²/día.

Se les realizó biopsia renal a 5 pacientes; 4 con síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) y uno con síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD).

Clasificamos el daño histológico renal con un puntaje de 0 a 3 acorde con la siguiente escala: ausente, leve, moderada y grave para la esclerosis glomerular, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular, considerando el valor mayor o igual a 6 como un índice de riesgo y de potencial menor respuesta al tratamiento.

De los 12 pacientes controlados: 1 par de hermanos evolucionó hacia la insuficiencia renal crónica (IRC), en 3 pares se logró la remisión (1 paciente con ciclofosfamida), en tanto que otro par de hermanos mostraron diferente evolución clínica (1 alcanzó la remisión y el otro evolucionó a IRC); finalmente, los últimos dos hermanos estudiados presentaron SNCD.

La hialinosis focal y segmentaria fue la presentación histológica en 4 de los 5 pacientes sometidos a biopsia y la proliferación mesangial difusa se observó en uno de los 2 últimos hermanos ingresados, a quien se le realizó biopsia.

La media del puntaje de daño histológico en los 3 pacientes que evolucionaron hacia la IRC fue de 7, en tanto que en los 9 pacientes restantes fue de 4.

En ninguno de los niños fue posible investigar el linaje genético.

Discusión

En términos generales, la evolución del síndrome nefrótico frente a los tratamientos habituales es variable. Los casos familiares de síndrome nefrótico pueden diferir genética y clínicamente, se ha descrito una forma autosómica recesiva y otra autosómica dominante, con grados diferentes de respuesta terapéutica, de patrón histológico y de evolución clínica.⁶

Ciertamente, desde los primeros informes³ se registran variaciones patológicas en un mismo grupo familiar, con cambios mínimos en algunos pacientes y hialinosis focal y segmentaria en otros de la misma familia.

Por otra parte, ante la aparición del síndrome nefrótico en una misma generación –si bien es poco frecuente– debe siempre pensarse que puede no deberse a factores genéticos sino a la exposición a un mismo factor ambiental.⁴ Los trastornos del podocito son complejos e involucran factores genéticos y ambientales,⁷ y a esta altura de las investigaciones parece innegable la existencia de una evolución discordante relacionada con el tiempo y con la respuesta terapéutica, lo cual implicaría una fuerte influencia de mecanismos ambientales y epigenéticos multifactoriales sobre la glomerulosclerosis.

De hecho, publicaciones recientes consideran la presencia de un potencial factor plasmático circulante con acción permeabilizadora sobre la unidad nefronal como el eventual factor ambiental y la mutación ocurrida en el NPHS2 como el factor genético.⁸

Tabla 2. Puntaje de daño histológico

Puntaje de daño histológico	SNCR	SNCS-SNCD
> 6	3 pacientes	0 paciente
< 6	0 paciente	7 pacientes

Consideramos un puntaje mayor de 6 como factor de riesgo asociado al SNCR.

Tabla 1. Descripción de los pacientes estudiados.

Sexo	Edad de inicio	Diagnóstico clínico	Diagnóstico histológico	Evolución actual	Último control (años)
Femenino	4 años	SNCR	HFS	IRCT	13
Masculino	2 años	SNCR	HFS	IRCT	10
Masculino	1 año	SNCS	No	Remisión	2
Femenino	1 año	SNCS	No	Remisión	3
Masculino	2 años	SNCS	No	Remisión	3
Femenino	3 años	SNCR	HFS	Remisión (*)	4
Masculino	2 años	SNCR	HFS	IRCT	14
Masculino	1 año	SNCS	No	Remisión	2
Masculino	2 años	SNCS	No	Remisión	4
Masculino	2 años	SNCS	No	Remisión	4
Masculino	7 años	SNCD	No	Remisión	13
Femenino	9 años	SNCD	PM	Remisión	16

SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente; SNCD: síndrome nefrótico corticodependiente; HFS: hialinosis focal y segmentaria; PM: proliferación mesangial.
(*) Remitido con ciclofosfamida.

Existe una creciente sospecha de que formas nefróticas que afectan a un mismo grupo familiar pueden tener diferentes respuestas terapéuticas, tal es el caso de la forma recesiva que afecta al gen *PLCE1* y que causa una forma recesiva del síndrome nefrótico con diversa respuesta al tratamiento inmunosupresor, incluso en hermanos mellizos.

Esta heterogeneidad genética y la gran variabilidad de la enfermedad en individuos de una misma familia demuestran la complejidad genotípica presente, como ejemplo de esto Ghiggeri⁹ describe 2 pares de mellizos con EFS y distinto curso clínico, lo que resalta la importancia de otros factores aun no identificados plenamente, pero probablemente no genéticos.

Entre las formas AR del síndrome nefrótico corticorresistente se describe un subgrupo de niños con SNCR caracterizados por el inicio temprano de la enfermedad (menores de 6 años) herencia AR y HFS;¹⁰ el cromosoma afectado es el 1q25 y la proteína alterada es la podocina. También con linaje AR existen formas corticosensibles no relacionadas con el *NPHS2*, el mapeo genético identificó la mutación en el cromosoma 2p12-p13.

Por el contrario, en la presentación AD, la HFS es inicialmente menos grave y su evolución hacia la insuficiencia renal crónica es más lenta. Los dos genes alterados son el 19q19 y la proteína codificada es la alfa-actina 4 (*FSGS1*), el otro gen alterado es el 11q21-22 (*FSGS2*); en tanto que la nefrina es codificada en el *NPHS1*. Las alteraciones de estas tres proteínas mencionadas modifican la unión de los canales iónicos (podocina), la estructura del citoesqueleto (alfa-actina 4) y la función de los poros de membrana (nefrina).¹¹

Hay también consenso respecto de la existencia de pacientes con HFS y presentación esporádica (mutaciones del gen *NPHS2*) en cuyos casos el cuadro clínico no permitiría diferenciar las formas esporádicas no familiares de las formas familiares con afectación de un solo paciente de una sola generación. Para esta cohorte los factores genéticos son determinantes en la evolución de la podocitopatía no heredada en forma mendeliana, pero el factor ambiental desencadenante (virois, tóxicos, etc.) es en general necesario.

No obstante el ritmo variable de progresión, la mayoría de los individuos con SNCR evolucionan a IRCT entre la segunda y la tercera década de la vida; por otra parte, se describen formas corticosensibles con evolución favorable de la enfermedad, lo que implica una fuerte correlación intrafamiliar por posible influencia genética.¹²

De la variabilidad clínica se infiere que las enfermedades asociadas con proteinuria son alélicas; así, en las formas recesivas graves podría haber una pérdida total de la función por mutación de ambos alelos, mientras que una enfermedad moderada tendría lugar por pérdida parcial de la función del mismo gen en uno o ambos alelos. Para ambas formas de transmisión –AR y AD– la penetrancia puede alcanzar el 100% (completa) aunque existen grupos familiares con diferente expresión fenotípica, es decir con grados variables en las manifestaciones clínicas de una misma alteración genética.¹³

Diez de nuestros 12 pacientes parecen presentar una probable herencia AR si se tiene en cuenta que solamente fue afectada una generación y la desigual evolución en los hermanos podría considerarse como una forma AR de expresión fenotípica variable. Al respecto, Fuchshuber describe grupos familiares corticosensibles, cortico-dependientes y con recaídas frecuentes dentro de un mismo patrón genético.¹⁴

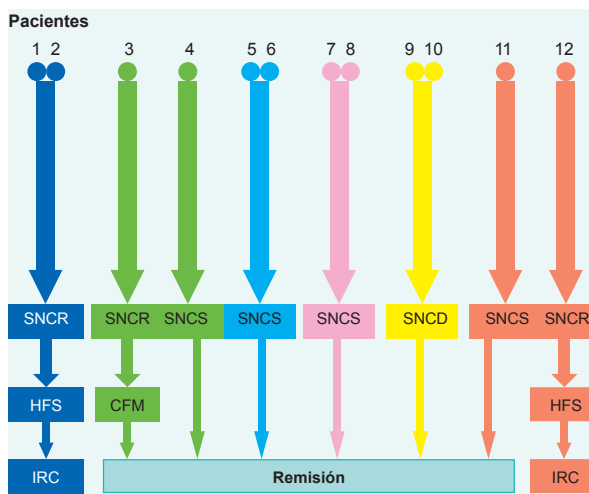
Desde el primer informe hasta la fecha hemos sumado un par de hermanos con síndrome nefrótico corticodependiente y HFS en uno de ellos. En este caso, el hecho de que la madre también estuviera afectada por síndrome nefrótico podría ubicar a esta pareja de pa-

Cuadro 1. Características genéticas, clínicas y pronósticas del síndrome nefrótico familiar.

Linaje genético	Cromosoma afectado	Presentación clínica	Diagnóstico histológico	Edad de inicio	Evolución
AR	1q25-31	SNCR	HFS	Niñez	IRCT (rápida)
AD	11q21-22 (<i>FSGS</i>)	SNCR	HFS	Variable	IRCT (lenta)
AD	19q13 (<i>FSGS1</i>)	SNCR	HFS	Adultez	IRCT (lenta)
AR	2p12-p13	SNCS	-	Variable	Remisión, corticodependiente, recaídas frecuentes

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal.

Figura 1. Evolución de los pacientes estudiados.



SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente; HFS: hialinosis focal y segmentaria; IRC: insuficiencia renal crónica; CFM: ciclofosfamida; SNCD: síndrome nefrótico corticodependiente; SNCS: síndrome nefrótico córtico sensible.

cientes dentro del grupo autosómico dominante; las edades de los dos niños afectados (13 y 16 años) parece confirmar el inicio tardío de esta forma de presentación.

En todos los niños descritos y en aparente concordancia con la evolución del síndrome nefrótico, en general, la caracterización y el grado de daño nefrológico constituyen la marca pronóstica prevalente.

Hasta el momento encontramos un pronóstico relacionado con la respuesta terapéutica y con las características histológicas; una evolución diferente podría corresponder, eventualmente, a una expresión fenotípica variable de una misma alteración genética; no obstante, la identificación de los genes involucrados en la enfermedad tendría importancia fundamental para entender las formas familiares de evolución menos habitual.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 20:765-771, 1981.
2. Winn M, Conlon PJ. Clinical and genetic heterogeneity in familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 55:1241-1246, 1999.
3. Rana K, Isbel N. Clinical histopathologic and genetic studies in nine families with focal segmental glomerulosclerosis. *AJDK* 41, 2003.
4. Ruf, R, Fuchshuber A. Identification of the first gene locus (SSNSI for steroid-sensitive nephrotic syndrome on chromosome 2p. *J Am Soc Nephrol* 14:1897-1900, 2003.
5. Chandra M, Mouradian J. Familial nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *J Pediatr*

98:556-560, 1981.

6. Tsukagueti H, Yager H. A locus for adolescent and adult onset familial focal segmental glomerulosclerosis on chromosome 1q25-31. *J Am Soc Nephrol* 11:1674-1680, 2000.
7. Caridi G, Bertelli R, Scolari F. Podocin mutations in sporadic focal-segmental glomerulosclerosis occurring in adulthood. *Kidney Int* 64:365, 2003.
8. Ghiggeri GM, Artero M, Perfumo F. permeability plasma factors in nephrotic syndrome: more than one factor, more than one inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 16:882-885, 2001.
9. Ghiggeri GM, Dagnino M, Parodi S. Discordant evolution of nephrotic syndrome in mono-and dizygotic twins. *Pediatr Nephrol* 21:419-422, 2006.
10. Fuchshuber A, Jean G. Mapping a geneSRN1 to

chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 4:2155-2158, 1995.

11. Ruf R, Lichtenberger A. Patients with mutations in *NPHS* (podocin do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome) *J Am Soc Nephrol* 15(3):722-732, 2004.
12. Winn M. Not all in the family: mutations of podocin in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 3(2):577-579, 2002.
13. Rana K, Isbel N. Clinical histopathologic and genetic studies in nine families with focal segmental glomerulosclerosis. *AJDK* 41:235-239, 2003.
14. Fuchshuber A, Gribouval O. Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol* 12:374-378, 2001.

Resúmenes de novedades seleccionadas por el Comité de Redacción y los especialistas que integran la dirección científica de SIIC. Las fuentes de los artículos forman parte de SIIC Data Bases, cuyo repositorio se compone por alrededor de 90.000 documentos publicados en 1.500 fuentes estratégicas, * cifras éstas en constante crecimiento. **



Conceptos y cifras

Carcinoma de células renales

El carcinoma de células renales es uno de los cánceres urológicos más frecuentes. Su incidencia en los países occidentales es de 6-12 casos por 100 000 habitantes. Representa el 2%-3% de los tumores malignos. Se presenta con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, con una incidencia máxima entre los 60 y 70 años [*European Urology* 55(2):452-460].

Cáncer colorrectal

Los nuevos métodos de pesquisa permiten identificar los pólipos pero no researlos, por lo que con frecuencia los médicos deben decidir cuál es la conducta más apropiada cuando se detectan pólipos en estudios tales como la colonografía por tomografía computarizada, la colonoscopia por cápsula y la endoscopia autopropulsada. Una vez realizada la colonoscopia con polipectomía, el tamaño de los pólipos y sus características histológicas permiten establecer el plan de vigilancia del paciente [*Gastroenterology* 135(4):1100-1105].

Hipertensión arterial

En los pacientes hipertensos que no responden satisfactoriamente a la monoterapia con 5 mg diarios de amlodipina, la terapia combinada con amlodipina más valsartán en dosis de 5 mg y de 160 mg, respectivamente, sería una excelente alternativa ya que se asocia con menos efectos adversos, esencialmente edema periférico [*International Journal of Clinical Practice* 63(2):217-225].

Esteatosis miocárdica

La acumulación miocárdica de triglicéridos en pacientes con diabetes tipo 2 se asocia con la disfunción ventricular diastólica, independientemente de la edad, el índice de masa corporal, la frecuencia cardíaca, la grasa visceral y la presión diastólica, y el contenido miocárdico de triglicéridos en pacientes con diabetes tipo 2 es significativamente mayor que en sujetos sanos [*Journal of the American College of Cardiology* 55(22):1793-1799].

Estatinas en ancianos

Edad avanzada, bajo índice de masa corporal, fragilidad, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad hepática obstructiva, polimedición, sexo femenino, posoperatorios, consumo excesivo de alcohol e hipotiroidismo son los factores que más predisponen a la aparición de efectos adversos asociados a las estatinas [*Drugs & Aging* 25(8):649-664].

Estrógenos y ACV

En los varones adultos mayores, la hiperestrogenemia se asocia con un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular [*JAMA* 301(18):1892-1901].

Valor de la determinación de anticuerpos en el diagnóstico de enfermedades autonómicas

Clinical Autonomic Research 19(1):13-19, Feb 2009



Dallas, EE.UU.

La presencia de alguna de las formas de disfunción autonómica periférica (especialmente la neuropatía autonómica y la insuficiencia panautonómica subaguda) puede deberse a fenómenos autoinmunitarios aislados o bien como eventos satélites a la presencia de cáncer. El diagnóstico diferencial entre la presencia de una enfermedad autoinmunitaria y las formas degenerativas de insuficiencia autonómica puede realizarse mediante la evaluación de la presencia de anticuerpos.

En el contexto de las enfermedades autonómicas periféricas se reconocen tres categorías de autoanticuerpos neurológicos: anticuerpos paraneoplásicos (AP) contra uno o más de los antígenos onconeuronales intracelulares; autoanticuerpos contra los receptores de membrana y anticuerpos contra las glucoproteínas de membrana (gangliósidos).

La mayoría de los AP se dirigen contra antígenos intracelulares que se hallan en el núcleo o citoplasma de las neuronas. El efecto sobre el sistema nervioso central sería el daño sobre neuronas y axones, mediado por células. Efectivamente, parecería poco probable que estos anticuerpos tuviesen una acción directa, dado que no es posible reproducir la enfermedad en animales mediante la transferencia pasiva de los anticuerpos o a través de la inmunización. Pueden existir diferentes anticuerpos paraneoplásicos en forma concomitante, en un mismo paciente. Por otro lado, ningún anticuerpo paraneoplásico neuronal es suficientemente sensible como herramienta diagnóstica en forma individual, dado que en muchos pacientes con síndrome neurológico subagudo y diagnóstico de cáncer no se hallan anticuerpos paraneoplásicos. De la misma manera, la concentración plasmática de AP no se correlaciona con la gravedad del síndrome neurológico, o con el tipo de síntomas.

La neuropatía autonómica paraneoplásica suele presentarse como una neuropatía panautonómica subaguda. Los estudios

complementarios habituales demuestran el deterioro autonómico pero no permiten realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de insuficiencia autonómica periférica grave. Tal y como sucede con otras enfermedades paraneoplásicas, la aparición de los síntomas habitualmente precede el diagnóstico de cáncer. Cuando se localizan los tumores, habitualmente se encuentran en un estadio temprano o con metástasis locales (nódulos linfáticos regionales). Los trastornos paraneoplásicos habitualmente se presentan como una enfermedad neurológica multifocal. Debe considerarse la presencia de enfermedad neoplásica cuando se observa insuficiencia autonómica en forma concomitante con otro síndrome neurológico, ya sea central o periférico.

La hipomotilidad gastrointestinal es una forma frecuente de neuropatía autonómica paraneoplásica que cuando se encuentra limitada al aparato digestivo suele denominarse neuropatía entérica paraneoplásica. Si bien este síndrome puede hallarse en los pacientes con diagnóstico de cáncer, habitualmente precede a este diagnóstico. Clínicamente, puede presentarse como gastroparesia grave, pseudoobstrucción intestinal, constipación grave o una combinación de estos síntomas. Este cuadro sería secundario a un proceso inflamatorio destructivo que afecta los ganglios mientéricos intestinales. Efectivamente, el plexo entérico suele mostrar reducción del número de neuronas y axones e infiltración linfocítica.

Los autoanticuerpos contra los receptores de membrana (AcRM) son otra categoría de anticuerpos que pueden hallarse en los pacientes con trastornos paraneoplásicos y no paraneoplásicos. Los antígenos incluyen los canales de calcio y potasio dependientes de voltaje, y los receptores de acetilcolina nicotínicos y muscarínicos. Contrariamente a lo que sucede con los anticuerpos paraneoplásicos, cada AcRM se asocia directamente con un trastorno neurológico en particular, pero no implica la presencia de cáncer. Debe destacarse que los AcRM pueden dañar neuronas sanas.

Los anticuerpos antigangliósidos (AcG) son característicos de las neuropatías mediadas por la inmunidad. Mientras que algunas de las neuropatías asociadas con AcG presentan compromiso autonómico (especialmente el síndrome de Guillain-Barré), ninguno de los AcG se asocia en forma específica con disautonomía. Por otro lado, la presencia de anticuerpos contra los receptores gangliósidos neuronales de acetilcolina es específica de insuficiencia autonómica mediada por anticuerpos y, potencialmente, tratable.

Información adicional en www.siic.salud.com/dato/insic.php/103598

SIIC DB clasifica y produce información en tres idiomas (español, portugués e inglés). Es la única de origen iberoamericano citada junto a Medline, Science Citation Index, Embase y otras bases de renombre internacional.

* Consulte la Lista Maestra de Revistas de SIIC en www.siic.salud.com/main/listamev.htm

** Ver incorporaciones de 2007 y 2008 en Novedades de SIIC www.siic.salud.com/main/novedades/novedades_siic.htm

La supresión temprana de la prednisona no incrementa los riesgos en el trasplante renal

Transplant International 22(1):38-48, Ene 2009

Minneapolis, EE.UU.

Como los corticosteroides están asociados con numerosos eventos adversos, en los pacientes que deben recibir drogas inmunosupresoras se prefiere no utilizar prednisona, a pesar de su bajo costo. Esto ha llevado a realizar investigaciones clínicas que minimizaran o evitaran el uso de corticosteroides, cuyo objetivo era eliminar o reducir las reacciones adversas relacionadas con estas drogas sin incrementar las tasas de rechazo agudo (RA) o la pérdida crónica del injerto.

Según el autor de esta revisión, la supresión tardía (\geq de 3 meses) después del trasplante se asocia con el aumento significativo de la tasa de RA y de pérdida tardía del injerto. Sin embargo, los resultados son contradictorios: en los EE.UU., la mayoría –si no todos– los informes publicados mostraron respuestas fallidas a esta modalidad, mientras que en Europa, la mayoría –si no todos– los resultados fueron exitosos. El autor sugiere que es probable que estas divergencias se deban a los sistemas de asignación de órganos, a las diferencias demográficas en la población o al tiempo de interrupción de los corticosteroides.

El reconocimiento de que la supresión tardía de los corticosteroides está asociada con una mayor tasa de RA, y la introducción de nuevos y más potentes inmunosupresores tanto para la inducción como para el mantenimiento, llevó a iniciar protocolos que contemplaran la interrupción rápida (IR; \leq 7 días después del trasplante) de estos fármacos o su evitación. Ambas modalidades se utilizaron la mayoría de las veces en la terapia de inducción, dado que cuando ésta no se realizó, las tasas de RA fueron elevadas.

Para la inducción se prescribieron distintas drogas (timoglobulina, alemtuzumab, inhibidores de la interleuquina-2) y algunos de los dos inhibidores de la calcineurina: ciclosporina o tacrolimus, en tanto que para el mantenimiento se utilizaron diferentes agentes inmunosupresores.

Según el autor, se logró una excelente supervivencia de los pacientes y los injertos. Este beneficio se extendió a determinadas poblaciones, como los individuos afroamericanos, los pacientes que recibieron trasplantes por enfermedades recurrentes como glomerulonefritis, las poblaciones de alto riesgo inmunológico y los receptores de trasplante renopancreático. En el caso de incompatibilidad ABO, los resultados no fueron satisfactorios. En un solo trabajo publicado, la respuesta a la IR de los corticosteroides resultó inferior en los receptores con incompatibilidad ABO en comparación con los pacientes compatibles.

En los casos de RA luego de la IR de corticosteroides, no existe una respuesta definitiva sobre la conveniencia o no de incorporar prednisona. Para lograrla, el autor sostiene que se requieren estudios aleatorizados, a largo plazo y con mayor número de pacientes.

A pesar de los resultados logrados hasta la fecha con la IR de los corticosteroides, existe algún grado de preocupación por los posibles efectos deletéreos a largo plazo de los protocolos libres de estos fármacos. Recientemente y, en parte por las investigaciones que se centraron en el retiro tardío o en la IR de los corticosteroides, en la actualidad los pacientes reciben una dosis muy inferior de prednisona que la utilizada hace 10 años atrás. La popularidad de los protocolos de IR de corticosteroides también tiene otras consecuencias. Resultará difícil incorporar pacientes tratados a largo plazo en la rama de prednisona en bajas dosis en los centros en los que actualmente se utiliza la IR de corticosteroides. A su vez, los pacientes preferirán un protocolo establecido de IR, más que participar en una investigación clínica.

Aún quedan temas sin resolver, entre ellos, saber por qué los protocolos de IR no están, en la mayoría de las publicaciones, asociados con una mayor tasa de RA, mientras que la supresión tardía de la prednisona sí lo está; el otro tópico consiste en cómo lograr un equilibrio entre los protocolos libres de corticosteroides y aquellos sin inhibidores de la calcineurina, dado que lo ideal sería desarrollar tratamientos sin los efectos adversos de ambos. El autor espera que la elaboración de nuevas drogas inmunosupresoras permita una inmunosupresión eficaz a largo plazo, sin efectos secundarios.

Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/insic.php/102359

Detección de leishmaniasis visceral asintomática en zonas endémicas

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 81(1):27-33, Jul 2009



Manaus, Brasil

La prueba de la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la prueba inmunocromatográfica del antígeno rK39 (TRADId) son los métodos diagnósticos que presentan mejores resultados para la detección de leishmaniasis visceral en zonas endémicas. Sin embargo, con estos métodos es posible que se produzcan reacciones cruzadas con otras enfermedades.

La leishmaniasis visceral es una enfermedad que puede pasar inadvertida en sus estadios iniciales y su diagnóstico suele requerir profesionales especializados, los que rara vez se encuentran disponibles en las áreas endémicas.

En Brasil, el diagnóstico de esta afección se realiza por medio de la prueba de IFI o de la prueba de ELISA que utiliza antígenos de promastigote. Si bien estos métodos son efectivos y los recomienda el ministerio de salud de ese país, tienen la desventaja de presentar reacción cruzada con otras enfermedades como la de Chagas, la leishmaniasis cutánea, el paludismo y la tuberculosis.

El antígeno recombinante K39 (que corresponde a una proteína de 39 aminoácidos presente en *Leishmania donovani*) se puede detectar por ELISA o por medio de tiras reactivas. Se ha observado que la sensibilidad y la especificidad de estas técnicas varían de acuerdo con la zona endémica, desde un 49% hasta más del 90%. Por otra parte, existen reacciones cruzadas y también pacientes asintomáticos o con formas muy leves de la enfermedad, cuya frecuencia se estima mayor que la de las formas sintomáticas.

En las zonas donde la enfermedad es endémica se combinan los hallazgos clínicos con diferentes pruebas serológicas para diagnosticar la enfermedad, pero muchas veces se incurre en diferentes errores, ya sea por reactividad cruzada o por tratarse de personas asintomáticas.

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de diferentes pruebas en el diagnóstico de leishmaniasis visceral en pacientes asintomáticos que residen en áreas endémicas. A tal fin, se analizaron en total 1 513 muestras de sangre provenientes de diferentes sujetos. Se incluyeron en el estudio pacientes con leishmaniasis visceral clásica (verdaderos positivos) y personas sanas provenientes de áreas no endémicas (verdaderos negativos). De esta manera y al contrastar los resultados de los dos grupos, se pudo evaluar la sensibilidad y la especificidad de las diferentes pruebas serológicas. Además, se incluyeron muestras de suero de pacientes con diagnóstico de paludismo y de leishmaniasis cutánea para detectar reacciones cruzadas. Finalmente, se practicaron estas pruebas en individuos presuntamente sanos de la zona endémica para detectar a los portadores asintomáticos.

De esta manera quedaron definidos cinco grupos. El grupo 1 fue integrado por pacientes con diagnóstico parasitológico positivo (n = 36); el grupo 2, por sujetos con serología negativa para enfermedad de Chagas (n = 127); el grupo 3 incluyó individuos de zonas endémicas sin antecedentes de contacto con personas o perros infectados (n = 1 017); el grupo 4 lo formaron personas asintomáticas con historia de contacto con pacientes o perros con leishmaniasis visceral (n = 224), y el grupo 5 (n = 109), personas con otras enfermedades endémicas como leishmaniasis cutánea, paludismo, etc.

Todos los pacientes fueron examinados por un infectólogo para evaluar los diferentes signos y síntomas, y todas las muestras se analizaron mediante las técnicas ELISA rK39, ELISA rK26 (que detecta otro antígeno), IFI y TRADId.

La aplicación del ELISA rK39 o de tiras reactivas no mostró ventajas con respecto a la



Conceptos y cifras

Enfermedad de Chagas

Luego de analizar la respuesta inmune en pacientes con enfermedad de Chagas, asintomáticos y con afección cardíaca, se halló que la mayor producción de factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 10 e interferón gamma en los asintomáticos evidencia una respuesta controlada. En los individuos en quienes no está correctamente balanceada la respuesta entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias se observa una mayor progresión hacia formas graves de la enfermedad [*Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 104(1):100-105*].

Tabaquismo

Para el tratamiento efectivo de la dependencia del tabaco se requieren múltiples modalidades clínicas, entre las que la medicación constituye un componente esencial. Los profesionales deben proponer a todos los pacientes un intento de abandonar el hábito mediante el uso de uno o más medicamentos [*Treating Tobacco Use and Dependence: Update Clinical Practice Guideline 106-128, 2008*].

Trasplante renal

La prevalencia de incumplimiento con los regímenes terapéuticos luego del trasplante renal se estima en 15% al 55%. Se informó que el riesgo de incumplimiento de los tratamientos aumenta con el tiempo transcurrido desde el trasplante. Actualmente la falta de adhesión terapéutica postrasplante se considera una causa evitable de rechazo agudo tardío, rechazo crónico y pérdida del injerto. Un metanálisis señaló un riesgo de fracaso del injerto 7 veces más alto en los pacientes con falta de adhesión al tratamiento en comparación con los que cumplieron. La reducción en la complejidad de la dosificación mejora el cumplimiento con las terapias [*Expert Review of Clinical Immunology 5(2):127-133*].

Odontalgia posquirúrgica

El dolor agudo posoperatorio de origen inflamatorio es un síntoma generalmente observado luego de la extracción quirúrgica de un tercer molar impactado, por lo que el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) en este tipo de afecciones es apropiado y efectivo. La utilización de cualquier tipo de AINE antes del inicio del dolor determina un retraso en la aparición de la intensidad máxima del dolor luego de la extracción del tercer molar. La nimesulida es un fármaco de referencia eficaz para el tratamiento del dolor dental posoperatorio [*Clinical Drug Investigation 28(10):657-668*].

Dolor neuropático

La pregabalina en dosis de 150 mg/día, 300 mg/día y 600 mg/día es eficaz para el tratamiento de la neuropatía posherpética y la neuropatía dolorosa secundaria a la diabetes [*CNS Drugs 22(5):417-442*].

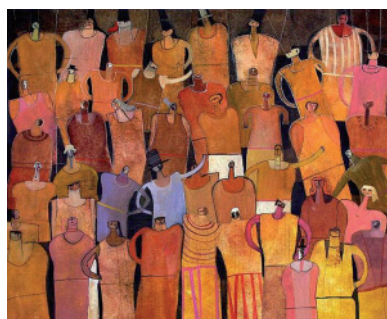
técnica de IFI, con un rendimiento similar en cuanto al diagnóstico. El IFI presentó mayor índice de reacciones cruzadas con la enfermedad de Chagas y el rK39 con paludismo.

En función de los resultados obtenidos, los autores señalan que para la detección de la leishmaniasis visceral en pacientes asintomáticos de zonas endémicas no puede utilizarse sólo una prueba serológica y que es necesario combinar varios procedimientos diagnósticos para reducir la probable subestimación o sobreestimación de casos a causa de las reacciones cruzadas y de los falsos positivos o falsos negativos.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/insic.php/107325

Las imágenes tomográficas no permiten correlacionar las neumonías inespecíficas con su patrón histológico

European Journal of Radiology 70(1):35-40, Abr 2009



Osaka, Japón

Los hallazgos observados en la tomografía computarizada de pacientes con neumonía intersticial inespecífica no se relacionan en todos los casos con lesiones reversibles del parénquima pulmonar.

La finalidad de este estudio fue encontrar relaciones entre imágenes tomográficas de personas con neumonía inespecífica y su histología de acuerdo con los diferentes subgrupos de patología.

Según el consenso de 2002 de la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* pueden diferenciarse siete formas entre las neumonías intersticiales: la fibrosis pulmonar idiopática o neumonía inespecífica habitual, la neumonía intersticial inespecífica, la neumonía organizada criptogénica o bronquiolitis obliterante neumónica, la neumonía intersticial aguda, la enfermedad intersticial pulmonar asociada a bronquiolitis respiratoria, la neumonía intersticial descamativa y la neumonía intersticial linfocítica. Entre las de mejor pronóstico sobresale la neumonía intersticial inespecífica, que se caracteriza histológicamente por la presencia de grados variables de inflamación y fibrosis. Según estas características se la puede clasificar en tres tipos: con predominio de inflamación, con predominio de fibrosis, o con ambos componentes.

Se incluyeron en este estudio 29 pacientes (11 hombres y 18 mujeres) entre 30 y 71 años que habían sido diagnosticados clínicamente e histológicamente de neumonía intersticial inespecífica (NII).

El examen clínico fue realizado por dos médicos neumonólogos para asegurar que todos los sujetos cumplieran con los criterios de inclusión de esta enfermedad.

Para el diagnóstico histológico se tomaron de una a tres muestras por paciente por medio de biopsias a cielo abierto y fibrobroncoscopia, las que luego fueron teñidas con hematoxilina-eosina y analizadas por un patólogo experimentado quien clasificó las muestras obtenidas de acuerdo a los grupos anteriormente mencionados.

Finalmente se sometió a los pacientes a un estudio tomográfico que capturó imágenes cada 1-3 mm que luego fueron reconstruidas y analizadas por dos médicos especialistas en diagnóstico por imágenes con amplia experiencia.

Los hallazgos tomográficos obtenidos se clasificaron en cuatro tipos, de la siguiente manera: predominio de fina opacidad reticular, predominio de opacidad en vidrio esmerilado, opacificación homogénea del parénquima y opacificación en vidrio esmerilado con opacificación del parénquima. También se encontró, en diferentes grados, parénquima en panal de abejas, enfisema y pequeños quistes pulmonares.

Del total de biopsias obtenidas se diagnosticó NII en 53 muestras, de las que 25 correspondieron al grupo de predominio de fibrosis, 6 al de predominio inflamatorio y 22 al grupo con ambos patrones. Luego se realizó la comparación entre los hallazgos histológicos y las diferentes imágenes obtenidas del estudio con tomografía computarizada.

Como conclusión, la comparación entre biopsias e imágenes en pacientes con NII varió en los tres subgrupos histológicos y no se pudo establecer una correlación radiológica entre ellos; además, se observó que las áreas de consolidación de parénquima y el patrón de vidrio esmerilado no corresponden siempre a lesiones pulmonares reversibles.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/insic.php/106088

Las manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoidea se asocian con una mayor mortalidad

Annals of Saudi Medicine 29(3):189-193, May 2009

Jeddah, Arabia Saudita

Las manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoidea (AR) se relacionan con un aumento en la morbilidad y mortalidad. De esta manera, reconocer estas manifestaciones y proporcionar el trata-

miento adecuado en forma temprana mejora el pronóstico de los pacientes.

La AR es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por poliartritis inflamatoria y síntomas sistémicos, tiene una prevalencia del 1% en las poblaciones occidentales. En Arabia Saudita, la prevalencia es del 0.02% en la región de Al-Qassem.

Las manifestaciones extraarticulares de AR se presentan en alrededor del 40% de los pacientes, bien al comienzo de la enfermedad o durante su curso. La presencia de estas manifestaciones se asocia con una patología activa grave y mortalidad incrementada, en comparación con la población general.

La frecuencia y el tipo de signos y síntomas extraarticulares es sumamente variable; por ejemplo, los nódulos son fácilmente identificables y su incidencia es del 30%, mientras que la fibrosis pulmonar subclínica tiene una incidencia de alrededor del 6.1% según la muestra en estudio.

Entre los factores pronósticos se incluyen aquellos constitucionales, como el sexo masculino, asociación con genes compartidos relacionados con HLA, autoanticuerpos como factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpo péptido citrulinado anticíclico (anti-CCP), así como factores ambientales como el tabaquismo. A causa del proceso inflamatorio sistémico, la incidencia de mortalidad en la AR está incrementada cuatro veces en comparación con la población general. Aunque pocos pacientes mueren por la enfermedad, o por las complicaciones específicas como la inestabilidad cervical o efectos colaterales de drogas, los mayores factores que predicen la mortalidad son la presencia de enfermedades cardíacas y pulmonares coexistentes, tumores y demencia. En este estudio se analiza en forma retrospectiva la incidencia de manifestaciones extraarticulares en un hospital universitario en Jeddah, Arabia Saudita.

Entre las manifestaciones extraarticulares se incluyeron las afecciones renales, respiratorias, pericárdicas y cardíacas, y alteraciones del sistema nervioso central y periférico, como las compresiones nerviosas. El síndrome de Sjögren, los nódulos reumatoideos y los cambios hematológicos también fueron incluidos así como las vasculitis. La enfermedad cardíaca isquémica, la enfermedad pulmonar, las infecciones y los tumores fueron considerados comorbilidades.

Ciento noventa y dos pacientes fueron diagnosticados con AR; 52 fueron excluidos a causa de diagnóstico incorrecto y 140 cumplieron con los criterios diagnósticos de AR de 1987 del *American College of Rheumatology*. En total, 98 de 140 participantes (70%) tuvieron manifestaciones extraarticulares.

Setenta y cuatro pacientes (75%) eran mujeres y 24 (25%), varones. Su promedio

de edad al momento del estudio fue de 47.2 años para las mujeres y 44.6 para los hombres.

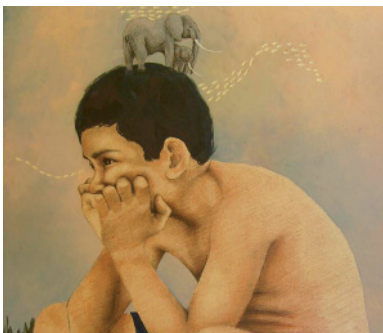
Se encontró trombocitosis en 16 pacientes, ya fuera considerada anemia reactiva a la deficiencia de hierro o como marcador de actividad de AR. El involucreamiento del sistema respiratorio fue un rasgo común, que afectaba a 10 pacientes en forma de enfermedad pulmonar intersticial y pleuritis en 7 individuos, mientras que se encontró leucopenia en sólo 5 sujetos. Se diagnosticó derrame pericárdico en 1 paciente y vasculitis en 2. El FR fue positivo en 72 pacientes y el ANA en 37. En los participantes con manifestaciones extraarticulares de AR, la tasa de mortalidad fue del 16%. La frecuencia de estas manifestaciones fue del 70%.

Las manifestaciones extraarticulares de la AR están presentes en una proporción sustancial de la población bajo tratamiento por esta enfermedad y están generalmente asociadas con mal pronóstico. Los pacientes con este tipo de manifestaciones tienen una alta tasa de mortalidad, lo cual podría estar relacionado con la complicación de la enfermedad misma o con la presencia aumentada de comorbilidades. Por lo tanto, las manifestaciones extraarticulares de la AR necesitan ser reconocidas y manejadas tempranamente para disminuir la tasa de mortalidad.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/insic.php/107609

Los adultos tratados por tumores del sistema nervioso central en la infancia tienen peor pronóstico

Journal of the National Cancer Institute
101(13):946-958, Jul 2009



Memphis, EE.UU.

Los adultos que en su infancia fueron tratados por tumores en el sistema nervioso central (SNC) presentan mayor morbilidad y mortalidad debido a que presentan, con mayor frecuencia que la población general, neoplasias secundarias y enfermedades crónicas relacionadas con su patología de base. Esto es de suma importancia para buscar nuevas estrategias de tratamiento en

los niños y de esta manera disminuir los efectos adversos de la terapia cuando estos pacientes lleguen a la adultez.

Actualmente existen diferentes opciones para tratar los tumores del SNC en niños; la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía suelen combinarse para obtener los mejores resultados según la estirpe tumoral que afecte al paciente. Con este enfoque se obtienen tasas de supervivencia a 5 años mayores al 74% en los individuos diagnosticados y tratados antes de los 20 años de edad. Sin embargo, a pesar de esta alta supervivencia, muchos pacientes presentan enfermedades crónicas o nuevas neoplasias secundarias al tratamiento, y entre los tumores pediátricos, los que sobreviven a las neoplasias del SNC tienen el mayor riesgo de mortalidad tardía; además muchos de estos individuos padecen trastornos cognitivos que afectan aspectos sociodemográficos de su vida y la de sus familias.

Los autores realizaron un estudio retrospectivo con datos obtenidos de 26 instituciones diferentes de los Estados Unidos y Canadá, con pacientes tratados por tumores del SNC entre 1970 y 1986.

Se incluyeron pacientes mayores de 21 años, tratados entre los años antes mencionados y con una supervivencia de al menos 5 años a partir del diagnóstico de la enfermedad.

Se obtuvo información por medio de formularios llenados por los pacientes o por medio de entrevistas telefónicas, también se documentó el tipo de tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia o combinaciones de éstas). En cuanto a la radioterapia se cuantificó la dosis administrada y las regiones irradiadas (lóbulos frontal, occipital, temporal y fosa posterior).

En total, fueron finalmente incluidas 1 877 personas en el estudio. Se tuvo en cuenta el sexo de los pacientes, la edad, el tratamiento y el tipo de tumor (glioma, astrocitoma, meningioma, ependimomas, meduloblastomas y tumores neuroectodérmicos).

Los resultados mostraron que la edad media de diagnóstico fue de 7.5 años, el 55% eran varones, y el astrocitoma y los tumores gliales fueron las neoplasias primarias más comunes. El 41.6% de los niños fueron tratados con cirugía y luego radioterapia; el 27% con cirugía y posteriormente quimioterapia y radioterapia, y el 26% sólo con procedimientos quirúrgicos.

Se observó que la progresión de la enfermedad o la recurrencia del tumor primario fueron luego las causas más comunes de muerte (61%). Condiciones clínicas (21%) como enfermedades cardíacas (3%), pulmonares (3%) y nuevas neoplasias (9%) también fueron causa de mortalidad.

Los tumores secundarios más frecuentes fueron las neoplasias del SNC, sarcomas de partes blandas y cáncer de tiroides. Además de las antes mencionadas, entre las enfermedades crónicas se incluyeron las endocrinas, neurológicas (por ejemplo, convulsiones) y sensoriales, como pérdida de la audición. En el plano cognitivo se evi-



Conceptos y cifras

Antipsicóticos atípicos en ancianos

Tanto la risperidona, como la olanzapina y la quetiapina son antipsicóticos atípicos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia. Los entes reguladores aprobaron también la risperidona para el manejo a corto plazo de la conducta inapropiada debida a agresividad o psicosis en pacientes con demencia grave. No obstante, luego de algunos años, se postuló la aparición de accidente cerebrovascular en el marco del tratamiento con dicha sustancia en esta población. Asimismo, el laboratorio que producía la olanzapina, también informó sobre la existencia de los mismos efectos adversos en ese grupo etario. Finalmente, se informó que los tres fármacos se asocian con un aumento de la mortalidad en ancianos con demencia [*Canadian Medical Association Journal* 179(5):438-446].

Demencia en hombres y mujeres

El comportamiento de los pacientes con demencia es diferente según el sexo. Las conductas agresivas en los varones y el predominio de la depresión en las mujeres hace que para los primeros se prescriban más antipsicóticos, y para ellas, más antidepressivos. Esto es importante para el pronóstico y la relación de los enfermos con sus familiares y personal de salud [*International Psychogeriatrics* 21(3):469-475].

Hipocampo y depresión

De acuerdo con estudios de diagnóstico por imágenes, los pacientes con trastorno depresivo mayor recurrente tienen el hipocampo relativamente pequeño, aun durante los períodos de remisión. Dicha disminución del volumen del hipocampo se ve favorecida por la falta de tratamiento antidepressivo y por la persistencia y recurrencia de los episodios depresivos. Esta observación permite comprender los trastornos mnemónicos y otros síntomas asociados con la depresión [*Canadian Medical Association Journal* 180(3):305-313].

Amiodarona y disfunción tiroidea

La incidencia hipotiroidismo y tirotoxicosis inducidos por amiodarona es elevada, independientemente de la cardiopatía subyacente. En un estudio reciente se documentó una elevada mortalidad cardiovascular (31.6% de pacientes con tirotoxicosis inducida por amiodarona presentaron eventos adversos cardiovasculares mayores y la mortalidad por causa cardiovascular fue del 12.6%). La aparición de tirotoxicosis inducida por amiodarona se asoció con un riesgo 2.7 veces mayor de eventos adversos cardiovasculares mayores; riesgo que se incrementó a 3.18 cuando se combinó con una fracción de eyección ventricular izquierda [*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94(1):109-114].

denció déficit de atención, problemas emocionales y alteraciones de la memoria.

Como conclusión, los pacientes adultos que han sobrevivido más de 5 años a tumores del SNC diagnosticados y tratados antes de los 20 años de edad tienen mayores posibilidades de padecer neoplasias secundarias y enfermedades crónicas relacionadas con la enfermedad original y con el tratamiento recibido en la niñez.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/107331

Los niveles bajos de testosterona y estradiol podrían relacionarse con la mortalidad de los varones ancianos

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
 94(7):2482-2488, Jul 2009



Gotemburgo, Suecia

El análisis de una población de más de 3 000 varones suecos de edad avanzada reveló la existencia de una correlación significativa entre el aumento de la mortalidad y los niveles disminuidos de testosterona y estradiol. El grupo de quienes poseían ambas hormonas por debajo de los valores normales para el sexo y la edad registró una tasa de mortalidad superior aun al compararlo con quienes sólo tenían disminuida la concentración sérica de uno de estos esteroides sexuales.

Es sabido que los niveles de estas dos hormonas declinan a medida que el varón envejece. Dado que la testosterona posee importantes efectos fisiológicos relacionados con la masa muscular, la resistencia ósea y el porcentaje de grasa corporal, los hombres que presentan disminución de sus niveles de testosterona y estradiol tienen un mayor riesgo de caídas. Esta circunstancia, sumada a la presencia de una matriz ósea debilitada, aumenta las probabilidades de sufrir fracturas y lesiones musculoesqueléticas. Además, estos niveles por debajo de lo normal se asocian con un aumento de la grasa corporal y del riesgo de padecer aterosclerosis. A pesar de estos hechos, no existen demasiados estudios sobre el tema ni trabajos que evalúen la terapia hormonal sustitutiva en estos pacientes. Los autores indican que en los varones, el estradiol se presenta en niveles bajos aunque cuantificables, y que dado que alrededor del

80% de éste proviene del metabolismo de los andrógenos, el contenido de estradiol se encuentra estrechamente ligado con los niveles de testosterona.

Este estudio prospectivo tuvo como finalidad establecer si existe una relación entre la mortalidad y los niveles bajos de testosterona y estradiol en varones de edad avanzada. Los pacientes estudiados formaban parte de la cohorte sueca incluida en un estudio multicéntrico sobre fracturas osteoporóticas en varones ancianos, e incluyó 3 014 individuos de tres ciudades Suecia. Todos los sujetos tenían entre 69 y 80 años y a casi todos ellos se les había tomado una muestra de sangre para medir los niveles hormonales de interés. En la mayoría de los casos, las muestras se tomaron por la mañana, pero en un pequeño número se recolectaron después del mediodía. Se excluyó del análisis a quienes padecían diabetes, enfermedad cardiovascular o cáncer.

Los resultados mostraron que los varones con niveles de testosterona o de estradiol (o ambos) por debajo de los valores normales presentaron una tasa de mortalidad mayor, independientemente de la causa de muerte. Para explicar estos hallazgos los autores proponen dos hipótesis: la primera de ellas sugiere que los niveles bajos de estas hormonas predisponen a la aparición de enfermedades o al empeoramiento de las enfermedades preexistentes, y por lo tanto, aumentan la mortalidad. La segunda hipótesis sugiere que los niveles disminuidos de estos esteroides son consecuencia de la presencia de enfermedad.

La primera hipótesis, explican, se relaciona con la observación de que niveles disminuidos de estradiol y de testosterona afectan el desarrollo muscular y óseo y aumentan la grasa corporal. En su opinión, estos mecanismos fisiopatológicos, entre otros, predispondrían a padecer enfermedades y, por consiguiente, a una mayor mortalidad.

La segunda hipótesis se fundamenta en la observación de que la producción de testosterona en los testículos disminuye en los sujetos con enfermedades agudas; además, en forma indirecta se suprime la acción de las gonadotropinas. El hipogonadismo primario (con bajos niveles de testosterona) se ha asociado con la aparición de enfermedades renales, hepáticas y reumáticas. De este modo, los niveles bajos de esteroides sexuales se pueden considerar marcadores de enfermedad y se vinculan con una mortalidad elevada.

En función de los resultados observados, los autores concluyen que tanto los sujetos con niveles bajos de testosterona como aquellos con niveles bajos de estradiol, y más aun los que tienen disminuidos ambos parámetros hormonales, presentan un mayor riesgo de mortalidad por diferentes causas.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/108052

La paratiroidectomía mejoraría los síntomas cognitivos asociados con el hiperparatiroidismo primario

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
94(6):1951-1958, Jun 2009

Nueva York, EE.UU.

El tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario (HPTP) mejoraría las alteraciones cognitivas relacionadas con la memoria verbal y abstracción no verbal de estos pacientes.

El HPTP es una enfermedad sintomática con manifestaciones neurológicas, cognitivas y psiquiátricas comúnmente reconocidas. Muchos sujetos con HPTP son ahora asintomáticos o presentan sólo síntomas no específicos, que incluyen debilidad, fatiga, depresión, cansancio intelectual, pérdida de iniciativa, ansiedad, irritabilidad y trastornos del sueño. Estos síntomas son preocupantes, difíciles de cuantificar y hay un debate sobre si son directamente atribuibles a la enfermedad subyacente.

Varios estudios han intentado delinear los rasgos psicológicos y cognitivos del HPTP y su resolución quirúrgica. Muchos se han centrado en los síntomas psicológicos, como depresión, ansiedad, o en la calidad de vida, en vez de hacerlo sobre funciones cognitivas como memoria, abstracción, atención y concentración. La mayoría ha sugerido que hay rasgos psicológicos de la enfermedad.

Un menor número de estudios han examinado la función cognitiva en el HPTP. Las explicaciones de los resultados contradictorios de estos estudios incluyen: tamaños de muestra pequeños, investigación de sólo uno o dos aspectos de la cognición que hacen difícil la generalización, falta de grupos de control o de mediciones validadas en algunos estudios, y fallas para tomar en cuenta las diferencias demográficas, en otros.

El propósito de este estudio fue examinar si la función cognitiva es afectada en el HPTP leve, evaluar los síntomas, observar si existe mejoría con cirugía, y explorar las relaciones entre la función cognitiva y la gravedad de la enfermedad.

Este trabajo comparó la función cognitiva y los síntomas psicológicos entre dos grupos de mujeres posmenopáusicas: el primero lo integraron mujeres con HPTP que decidieron someterse a paratiroidectomía, y el otro, controles saludables. El estudio evaluó cambios en estos rasgos luego de la paratiroidectomía. Todos las pacientes dieron su consentimiento escrito y el protocolo fue aprobado por el Centro Médico de la Junta de Revisión Institucional de la Universidad de Columbia y el Hospital Helen Hayes.

Participaron mujeres posmenopáusicas de al menos 45 años de edad, con al menos 1 año de evolución y reclutadas en los hospitales de la Facultad de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia.

Los criterios de exclusión fueron: la presencia de otros tumores, alcoholismo, enfermedad hepática o renal significativa,

patologías que requiriesen altas dosis de corticosteroides, herida traumática cerebral o neurocirugía, trastornos por apoplejía, alteraciones hematológicas no tratadas y uso de medicamentos que afecten el metabolismo mineral. Entre septiembre de 2003 y diciembre de 2007, un total de 119 mujeres con HPTP fueron evaluadas para incorporarse al estudio; 46 reunieron los requisitos y aceptaron participar. Las 73 mujeres con HPTP que declinaron hacerlo tenían características similares a las incluidas. Luego de analizar todos los casos con HPTP quedaron 39 casos evaluables. El grupo de control incluyó 89 mujeres sin HPTP.

El grupo HPTP fue evaluado prequirúrgicamente con pruebas cognitivas y psicológicas. Para medir diferentes parámetros bioquímicos, se tomó una muestra de sangre.

El grupo HPTP fue reevaluado usando los mismos procedimientos luego de la cirugía durante 6 meses. Este intervalo fue elegido para eliminar los sesgos que podrían deberse a los beneficios no específicos de la cirugía. El grupo de control se sometió a las mismas pruebas.

Se determinaron los niveles de calcio, albúmina, fosfatos, creatinina y fosfatasa alcalina, con métodos colorimétricos o espectrofotométricos. Se midió la PTH y los metabolitos de vitamina D por radioinmunoanálisis.

Los investigadores afirman que el HPTP leve en mujeres posmenopáusicas está asociado con un desempeño menor en las esferas cognitivas de la memoria verbal y abstracción no verbal. Esto es independiente de los síntomas de ansiedad y depresión, los cuales son también más comunes en el HPTP que en otra población de control. La paratiroidectomía conduce a una mejora en algunos de los déficit psiquiátricos y cognitivos. Aunque estos resultados no pueden ser extrapolados para predecir expectativas clínicas en ningún paciente dado, podrían proveer una explicación para la sensación de mejora en el bienestar reportado por muchos, pero no todos, los sujetos luego de una paratiroidectomía exitosa.

 Información adicional en
www.siiic.salud.com/dato/insic.php/107694

Describen tendencias temporales en el diagnóstico de malformaciones cardiovasculares en neonatos

Archives of Disease in Childhood 93(1):5, Ene 2008

Newcastle upon Tyne, Reino Unido

Uno de cada tres niños con malformaciones cardiovasculares (MCV) potencialmente fatales egresan del hospital luego de su nacimiento sin recibir el diagnóstico apropiado de dichas entidades. La mayoría de los niños con MCV no muestran síntomas al nacer; sin embargo, en algunos casos se produce deterioro clínico o incluso la muerte

antes del diagnóstico. A pesar de que todos los niños son examinados después del nacimiento y antes del egreso hospitalario, la potencial ausencia de signos físicos en los pacientes con MCV reduce la probabilidad de la identificación temprana de la entidad. En el presente trabajo, sus autores evaluaron las tendencias en el diagnóstico de MCV potencialmente fatales durante un período de 20 años.


El estudio, efectuado durante 1985 y 2004, comprendió una región sanitaria de Inglaterra. A través de los datos contenidos en registros se identificaron los niños nacidos durante el mencionado período con MCV, con inclusión de aquellos casos de muerte antes del diagnóstico. Las MCV potencialmente fatales analizadas en el estudio incluyeron corazón izquierdo hipoplásico, atresia pulmonar con tabique ventricular intacto, transposición de los grandes vasos e interrupción del arco aórtico. Además se incluyeron los niños que antes de cumplir 28 días de vida fallecieron o fueron intervenidos quirúrgicamente por coartación de aorta, estenosis de la válvula aórtica o pulmonar, tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con defecto en el tabique ventricular o conexión anómala de las venas pulmonares.

Durante el período en estudio se produjeron 690 215 nacimientos. La incidencia de MCV fue de 6.4 casos por cada 1 000 niños, entre los cuales el 15% (n = 669) correspondió a pacientes con MCV potencialmente fatales. Dentro de este último grupo, el diagnóstico se realizó en forma prenatal (8%), después del nacimiento y antes del egreso hospitalario (62%), después del egreso hospitalario (25%) o durante la autopsia (5%). La proporción de casos con diagnóstico prenatal aumentó aproximadamente 20% durante el período en estudio; a su vez, se observó una reducción en el porcentaje de casos con diagnóstico posnatal antes del egreso hospitalario.

El 30% de las MCV no habían sido diagnosticadas al momento del egreso hospitalario. Al respecto, los tipos de MCV con mayor probabilidad de no ser identificadas en ese momento incluyeron coartación de aorta (54%), interrupción del arco aórtico (44%), estenosis de la válvula aórtica (40%) y conexión anómala de las venas pulmonares (37%). La mortalidad durante los primeros 12 meses de vida en los niños con MCV se redujo durante los 20 años del estudio, aproximadamente desde 50% hasta 20%.

Estos resultados muestran que el 30% de los niños con MCV potencialmente fatales egresan del hospital después de su nacimiento sin recibir el diagnóstico de la entidad cardiológica. Al respecto, los tipos de MCV con mayor probabilidad de no ser detectados antes del egreso hospitalario comprenden coartación de aorta, interrupción del arco aórtico, estenosis de la válvula aórtica y conexión anómala de las venas pulmonares. Estos hallazgos muestran la necesidad de adicionar nuevas estrategias al examen físico

efectuado en los recién nacidos en la pesquisa general. Estas intervenciones podrían incluir mejorías en el diagnóstico prenatal y mayor frecuencia de oximetría de pulso de rutina en los recién nacidos. Además, en el personal de atención primaria debe reforzarse el concepto de que la ausencia de signos físicos al nacimiento no descarta la existencia de una MCV potencialmente mortal.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/insic.php/95458

Las vacunación contra el virus del papiloma humano es ampliamente aceptada por las mujeres

ANZJOG 49(2):202-206, Abr 2009

Ankara, Turquía

Si bien menos de la mitad de la población femenina conoce la existencia del virus del papiloma humano (HPV) y su relación con el cáncer de cuello uterino, la mayoría de las mujeres están de acuerdo con la vacunación preventiva, no sólo para ellas sino también para sus hijas e hijos.

El HPV es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en el mundo y alrededor de cinco millones y medio de personas padecen infecciones genitales al año como consecuencia de este virus. En el mundo, el carcinoma de cuello de útero es la segunda neoplasia maligna en mujeres y más del 80% de estos casos se dan en los países en vías de desarrollo.

En 2006 se aprobó en Estados Unidos una vacuna para la prevención del cáncer invasivo y preinvasivo del aparato genital femenino; esto desató un debate mundial sobre la inclusión de esta vacuna en los calendarios de vacunación obligatorios.

Si bien en los países desarrollados las campañas de educación sexual y vacunación están ampliamente difundidas, en regiones con menos desarrollo los recursos suelen destinarse al tratamiento de la enfermedad y no a su prevención, razón por la cual sería necesario cambiar las políticas de salud pública.

Este estudio se llevó a cabo en Ankara, Turquía, entre abril y junio de 2007. En este período de tiempo a todas las mujeres que consultaron al ginecólogo se les dio un cuestionario para evaluar sus conocimientos acerca del HPV y de las consecuencias de la infección por este virus. El cuestionario incluía datos personales, demográficos y evaluaba el conocimiento de las pacientes acerca de esta enfermedad, así como su opinión acerca de la vacunación para madres, hijas e hijos.

Se incluyeron 1 434 mujeres, de 17 a 80 años de edad. Fueron excluidas las pacientes con antecedentes de neoplasias ginecológicas y aquellas que no completaron todo el formulario, de esta manera la muestra fue de 1 427 personas.

El 22% de las mujeres estaban casadas, en tanto que el 78% restante incluía solte-

ras, divorciadas y viudas. Todas las solteras eran sexualmente activas; en cuanto al nivel educativo, 37% de las mujeres poseían estudios universitarios.

El 77% está de acuerdo con que la educación sexual debe promoverse en ambientes educativos y el 38% concurre anualmente a controles de salud. En cuanto al conocimiento del HPV, 45% poseía información acerca de la enfermedad y 40% conocían su relación con el cáncer de cuello de útero, sin embargo el 48% de las encuestadas no estaba al tanto de las vías de transmisión de la enfermedad.

El 70% de las pacientes estaba de acuerdo en vacunarse contra la enfermedad, 64% vacunaría a sus hijas y 59% haría lo mismo con sus hijos. Cuando se les preguntó acerca de quién debería asumir los costos de la campaña de vacunación el 88% coincidió que el gobierno debería solventar los gastos y proveer las vacunas.

Alrededor de la mitad de la población estudiada posee información acerca del HPV y un número algo menor es consciente de que la infección por este virus se relaciona con la aparición de cáncer de cuello uterino; sin embargo, un alto porcentaje de las pacientes está de acuerdo con la vacunación preventiva para ellas y sus hijas e hijos; a esto se suma que la mayoría de las mujeres piensa que los gastos los debe cubrir el gobierno; por lo tanto es importante una campaña de educación sexual y eventualmente vacunar a la población en riesgo.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/insicic.php/106739

La tendencia actual en trasplante hepático es evitar el uso de corticosteroides

Transplant International 22(1):2-19, Ene 2009

Bruselas, Bélgica

Debido a la franca mejora de los resultados en los trasplantes de órganos en general y los hepáticos (TH) en particular, en la actualidad se debe prestar especial atención a los resultados a largo plazo. Según el autor de esta revisión, la conducta que contempla el retiro de los corticosteroides (CE) o su evitación es segura en el TH y, sostiene, que incluso se puede lograr una situación libre de CE luego del trasplante sin reforzar la inducción con inmunosupresores (IS).

Si bien minimizar el uso de los CE —es decir, «poco o ninguno» de éstos— en los esquemas de IS es una práctica común en los últimos 25 años en trasplante de órganos, aún se debate al respecto. Como consecuencia, los CE siguen siendo un pilar fundamental para la inducción y el mantenimiento en muchos de los centros de trasplante. Además, permiten controlar la mayoría de los rechazos a un muy bajo costo y resultan fáciles de manejar. Sin embargo, su uso sistemático interfiere tanto en la calidad de vida del

paciente como en el proceso de tolerancia al injerto.

El TH se encuentra en una situación privilegiada para el desarrollo de protocolos que minimicen el uso de CE. Las razones, ya conocidas, incluyen la resistencia del TH a las pruebas cruzadas positivas, lo irrelevante de la compatibilidad HLA, la baja incidencia de rechazo hiperagudo, la recuperación espontánea luego de un rechazo grave, el hecho de que un solo rechazo no afecta de manera negativa el resultado del órgano trasplantado, la incidencia reducida de rechazo crónico y, por último, la reversión del rechazo crónico en casi un 30% de los casos.

La minimización del uso de CE se puede lograr de diferentes maneras, comenzar con bajas dosis desde el inicio del TH, iniciarlos de manera temprana (en días o semanas) o tardía (en meses), retirarlos, utilizar dosis alternantes, evitarlos de manera parcial o total durante la inducción y el mantenimiento o el tratamiento del rechazo, o ambos.

El autor realizó una revisión crítica de 76 trabajos que analizaron la minimización del uso de CE. En la mayoría de los estudios en los que estos fármacos se retiraron, el método resultó seguro en términos de supervivencia de los pacientes y del injerto y la incidencia de rechazo crónico luego del retiro fue menos preocupante que en el caso del trasplante renal. A pesar de ello, considera necesario un seguimiento a largo plazo. En el caso de sujetos con resultados positivos para el virus de la hepatitis C, si se utilizan CE sugiere un retiro lento con reducción gradual de la dosis.

A partir de la experiencia de retiro de los CE se comenzaron a realizar protocolos con IS que los eviten. El autor define estos protocolos como aquellos en los que los pacientes no han recibido CE alguno, o en los que éstos fueron administrados sólo en el período perquirúrgico inmediato (≤ 3 días).

La ausencia de dependencia a los CE en pacientes no expuestos a éstos, la eliminación de todos los efectos secundarios potenciales desde el momento del TH en adelante, la ausencia de la reducción de la dosis de CE con el riesgo inherente de un rechazo y la ausencia de interacción con el proceso activo de tolerancia son algunas de las ventajas teóricas que encuentra el autor en la evitación de los CE. Según el experto, es más difícil arribar a conclusiones definitivas, debido a que las investigaciones con protocolos de CE tuvieron diferentes diseños de investigación, las poblaciones fueron heterogéneas y el seguimiento de los pacientes resultó insuficiente (de 3 a 54 meses). Considera que la minimización de IS resulta ser la forma más lógica y práctica de optimizar la interacción entre el sistema inmunitario del donante y el receptor, lo que incluso permitiría el retiro completo de los IS. Para confirmar esta posibilidad, concluye, se requerirán estudios prospectivos, a doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos que eviten el uso de CE en pacientes trasplantados.

 Información adicional en
www.sicisalud.com/daro/insicic.php/102361

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

Síndrome nefrótico familiar: presentación de 12 casos y revisión de la literatura



Miguel Liern

Médico Pediatra y Nefrólogo Infantil, Servicio de Nefrología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

Introducción

El síndrome nefrótico constituye una causa frecuente de nefropatía infantil. Aproximadamente el 80% de los niños que responden al tratamiento con corticoides por lo general tienen un cuadro histológico denominado de cambios mínimos; el 20% restante corresponde a hialinosis focal y segmentaria (HFS) o a proliferación mesangial difusa, muchas veces resistentes a los tratamientos habituales.¹

El cuadro clínico predominante se caracteriza por edemas de diferente magnitud, proteinuria mayor de 40 mg/m²/hora, hipoalbuminemia (menor de 2 g/ml) e hipercolesterolemia. Entre las formas familiares se describe una presentación autosómica dominante (AD) y otra autosómica recesiva (AR) con patrones evolutivos generalmente distintos.²

La forma AR es la más frecuente, afecta con preferencia a niños, tiene diferentes grados de expresión fenotípica y suele progresar rápidamente hacia la insuficiencia renal crónica (IRC).^{3,4} Por su parte, la forma AD es inicialmente menos grave y su evolución hacia la IRC es más lenta.³ En ambos casos predomina la HFS.

Entre los pacientes con enfermedad autosómica recesiva se han informado también formas corticorresistentes, de buen pronóstico y no relacionadas genéticamente con el grupo corticorresistente.

Independientemente de su linaje genético, la respuesta al tratamiento y su caracterización histológica contribuyen a establecer el pronóstico de la enfermedad.⁵

Pacientes y métodos

Este es un estudio descriptivo de una serie de casos de 12 pacientes (6 pares de hermanos) no consanguíneos con una media de edad de 7 años y 8 meses (2-16 años), 3 mujeres.

Cinco de estos pares de hermanos carecían de antecedentes familiares de nefropatías; el último par presentaba el antecedente materno de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a síndrome nefrótico corticorresistente.

Todos los casos se caracterizaron por la presencia de proteinuria mayor de 40 mg/m²/hora, con hipoalbuminemia menor de 2 g/dl e hipercolesterolemia en 2 o más miembros de una familia afectada en 1 o más generaciones.

Consideramos herencia autosómica dominante cuando hay miembros de una misma familia afectados en 2 o más generaciones y autosómica recesiva cuando únicamente son afectados familiares de una generación.³

Todos los pacientes recibieron 48 mg/m²/día de metilprednisona durante 6 semanas y luego 32 mg/m²/día cada 48 horas durante

otras 6 semanas. Se consideró remisión el descenso de la proteinuria a 4 mg/m²/hora o menos, con normalización de la albuminemia y del colesterol sérico de acuerdo con los percentilos para sexo y edad. En aquellos que no se logró la remisión se utilizó ciclofosfamida 2 mg/kg/día durante 12 semanas y ciclosporina 150 mg/m²/día.

Se les realizó biopsia renal a 5 pacientes; 4 con síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) y uno con síndrome nefrótico corticodependiente (SNCD).

Clasificamos el daño histológico renal con un puntaje de 0 a 3 acorde con la siguiente escala: ausente, leve, moderada y grave para la esclerosis glomerular, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular, considerando el valor mayor o igual a 6 como un índice de riesgo y de potencial menor respuesta al tratamiento.

De los 12 pacientes controlados: 1 par de hermanos evolucionó hacia la insuficiencia renal crónica (IRC), en 3 pares se logró la remisión (1 paciente con ciclofosfamida), en tanto que otro par de hermanos mostraron diferente evolución clínica (1 alcanzó la remisión y el otro evolucionó a IRC); finalmente, los últimos dos hermanos estudiados presentaron SNCD.

La hialinosis focal y segmentaria fue la presentación histológica en 4 de los 5 pacientes sometidos a biopsia y la proliferación mesangial difusa se observó en uno de los 2 últimos hermanos ingresados, a quien se le realizó biopsia.

La media del puntaje de daño histológico en los 3 pacientes que evolucionaron hacia la IRC fue de 7, en tanto que en los 9 pacientes restantes fue de 4.

En ninguno de los niños fue posible investigar el linaje genético.

Discusión

En términos generales, la evolución del síndrome nefrótico frente a los tratamientos habituales es variable. Los casos familiares de síndrome nefrótico pueden diferir genética y clínicamente, se ha descrito una forma autosómica recesiva y otra autosómica dominante, con grados diferentes de respuesta terapéutica, de patrón histológico y de evolución clínica.⁶

Ciertamente, desde los primeros informes³ se registran variaciones patológicas en un mismo grupo familiar, con cambios mínimos en algunos pacientes y hialinosis focal y segmentaria en otros de la misma familia.

Por otra parte, ante la aparición del síndrome nefrótico en una misma generación –si bien es poco frecuente– debe siempre pensarse que puede no deberse a factores genéticos sino a la exposición a un mismo factor ambiental.⁴ Los trastornos del podocito son complejos e involucran factores genéticos y ambientales,⁷ y a esta altura de las investigaciones parece innegable la existencia de una evolución discordante relacionada con el tiempo y con la respuesta terapéutica, lo cual implicaría una fuerte influencia de mecanismos ambientales y epigenéticos multifactoriales sobre la glomerulosclerosis.

De hecho, publicaciones recientes consideran la presencia de un potencial factor plasmático circulante con acción permeabilizadora sobre la unidad nefronal como el eventual factor ambiental y la mutación ocurrida en el NPHS2 como el factor genético.⁸

Tabla 2. Puntaje de daño histológico

Puntaje de daño histológico	SNCR	SNCS-SNCD
> 6	3 pacientes	0 paciente
< 6	0 paciente	7 pacientes

Consideramos un puntaje mayor de 6 como factor de riesgo asociado al SNCR.

Tabla 1. Descripción de los pacientes estudiados.

Sexo	Edad de inicio	Diagnóstico clínico	Diagnóstico histológico	Evolución actual	Último control (años)
Femenino	4 años	SNCR	HFS	IRCT	13
Masculino	2 años	SNCR	HFS	IRCT	10
Masculino	1 año	SNCS	No	Remisión	2
Femenino	1 año	SNCS	No	Remisión	3
Masculino	2 años	SNCS	No	Remisión	3
Femenino	3 años	SNCR	HFS	Remisión (*)	4
Masculino	2 años	SNCR	HFS	IRCT	14
Masculino	1 año	SNCS	No	Remisión	2
Masculino	2 años	SNCS	No	Remisión	4
Masculino	2 años	SNCS	No	Remisión	4
Masculino	7 años	SNCD	No	Remisión	13
Femenino	9 años	SNCD	PM	Remisión	16

SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente; SNCD: síndrome nefrótico corticodependiente; HFS: hialinosis focal y segmentaria; PM: proliferación mesangial.
(*) Remitido con ciclofosfamida.

Existe una creciente sospecha de que formas nefróticas que afectan a un mismo grupo familiar pueden tener diferentes respuestas terapéuticas, tal es el caso de la forma recesiva que afecta al gen *PLCE1* y que causa una forma recesiva del síndrome nefrótico con diversa respuesta al tratamiento inmunosupresor, incluso en hermanos mellizos.

Esta heterogeneidad genética y la gran variabilidad de la enfermedad en individuos de una misma familia demuestran la complejidad genotípica presente, como ejemplo de esto Ghiggeri⁹ describe 2 pares de mellizos con EFS y distinto curso clínico, lo que resalta la importancia de otros factores aun no identificados plenamente, pero probablemente no genéticos.

Entre las formas AR del síndrome nefrótico corticorresistente se describe un subgrupo de niños con SNCR caracterizados por el inicio temprano de la enfermedad (menores de 6 años) herencia AR y HFS;¹⁰ el cromosoma afectado es el 1q25 y la proteína alterada es la podocina. También con linaje AR existen formas corticosensibles no relacionadas con el *NPHS2*, el mapeo genético identificó la mutación en el cromosoma 2p12-p13.

Por el contrario, en la presentación AD, la HFS es inicialmente menos grave y su evolución hacia la insuficiencia renal crónica es más lenta. Los dos genes alterados son el 19q19 y la proteína codificada es la alfa-actina 4 (*FSGS1*), el otro gen alterado es el 11q21-22 (*FSGS2*); en tanto que la nefrina es codificada en el *NPHS1*. Las alteraciones de estas tres proteínas mencionadas modifican la unión de los canales iónicos (podocina), la estructura del citoesqueleto (alfa-actina 4) y la función de los poros de membrana (nefrina).¹¹

Hay también consenso respecto de la existencia de pacientes con HFS y presentación esporádica (mutaciones del gen *NPHS2*) en cuyos casos el cuadro clínico no permitiría diferenciar las formas esporádicas no familiares de las formas familiares con afectación de un solo paciente de una sola generación. Para esta cohorte los factores genéticos son determinantes en la evolución de la podocitopatía no heredada en forma mendeliana, pero el factor ambiental desencadenante (virois, tóxicos, etc.) es en general necesario.

No obstante el ritmo variable de progresión, la mayoría de los individuos con SNCR evolucionan a IRCT entre la segunda y la tercera década de la vida; por otra parte, se describen formas corticosensibles con evolución favorable de la enfermedad, lo que implica una fuerte correlación intrafamiliar por posible influencia genética.¹²

De la variabilidad clínica se infiere que las enfermedades asociadas con proteinuria son alélicas; así, en las formas recesivas graves podría haber una pérdida total de la función por mutación de ambos alelos, mientras que una enfermedad moderada tendría lugar por pérdida parcial de la función del mismo gen en uno o ambos alelos. Para ambas formas de transmisión –AR y AD– la penetrancia puede alcanzar el 100% (completa) aunque existen grupos familiares con diferente expresión fenotípica, es decir con grados variables en las manifestaciones clínicas de una misma alteración genética.¹³

Diez de nuestros 12 pacientes parecen presentar una probable herencia AR si se tiene en cuenta que solamente fue afectada una generación y la desigual evolución en los hermanos podría considerarse como una forma AR de expresión fenotípica variable. Al respecto, Fuchshuber describe grupos familiares corticosensibles, cortico-dependientes y con recaídas frecuentes dentro de un mismo patrón genético.¹⁴

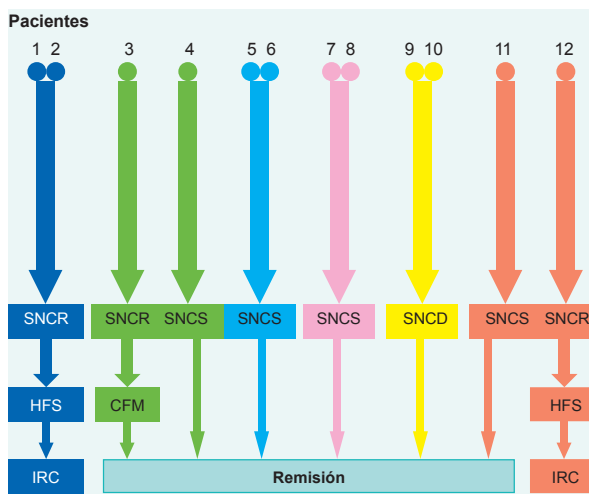
Desde el primer informe hasta la fecha hemos sumado un par de hermanos con síndrome nefrótico corticodependiente y HFS en uno de ellos. En este caso, el hecho de que la madre también estuviera afectada por síndrome nefrótico podría ubicar a esta pareja de pa-

Cuadro 1. Características genéticas, clínicas y pronósticas del síndrome nefrótico familiar.

Linaje genético	Cromosoma afectado	Presentación clínica	Diagnóstico histológico	Edad de inicio	Evolución
AR	1q25-31	SNCR	HFS	Niñez	IRCT (rápida)
AD	11q21-22 (<i>FSGS</i>)	SNCR	HFS	Variable	IRCT (lenta)
AD	19q13 (<i>FSGS1</i>)	SNCR	HFS	Adultez	IRCT (lenta)
AR	2p12-p13	SNCS	-	Variable	Remisión, corticodependiente, recaídas frecuentes

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal.

Figura 1. Evolución de los pacientes estudiados.



SNCR: síndrome nefrótico corticorresistente; HFS: hialinosis focal y segmentaria; IRC: insuficiencia renal crónica; CFM: ciclofosfamida; SNCD: síndrome nefrótico corticodependiente; SNCS: síndrome nefrótico córtico sensible.

cientes dentro del grupo autosómico dominante; las edades de los dos niños afectados (13 y 16 años) parece confirmar el inicio tardío de esta forma de presentación.

En todos los niños descritos y en aparente concordancia con la evolución del síndrome nefrótico, en general, la caracterización y el grado de daño nefrológico constituyen la marca pronóstica prevalente.

Hasta el momento encontramos un pronóstico relacionado con la respuesta terapéutica y con las características histológicas; una evolución diferente podría corresponder, eventualmente, a una expresión fenotípica variable de una misma alteración genética; no obstante, la identificación de los genes involucrados en la enfermedad tendría importancia fundamental para entender las formas familiares de evolución menos habitual.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: clinical significance of histopathologic variants of minimal change and diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 20:765-771, 1981.
2. Winn M, Conlon PJ. Clinical and genetic heterogeneity in familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 55:1241-1246, 1999.
3. Rana K, Isbel N. Clinical histopathologic and genetic studies in nine families with focal segmental glomerulosclerosis. *AJDK* 41, 2003.
4. Ruf, R. Fuchshuber A. Identification of the first gene locus (SSNSI for steroid-sensitive nephrotic syndrome on chromosome 2p. *J Am Soc Nephrol* 14:1897-1900, 2003.
5. Chandra M, Mouradian J. Familial nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *J Pediatr*

98:556-560, 1981.

6. Tsukagueti H, Yager H. A locus for adolescent and adult onset familial focal segmental glomerulosclerosis on chromosome 1q25-31. *J Am Soc Nephrol* 11:1674-1680, 2000.
7. Caridi G, Bertelli R, Scolari F. Podocin mutations in sporadic focal-segmental glomerulosclerosis occurring in adulthood. *Kidney Int* 64:365, 2003.
8. Ghiggeri GM, Artero M, Perfumo F. permeability plasma factors in nephrotic syndrome: more than one factor, more than one inhibitor. *Nephrol Dial Transplant* 16:882-885, 2001.
9. Ghiggeri GM, Dagnino M, Parodi S. Discordant evolution of nephrotic syndrome in mono-and dizygotic twins. *Pediatr Nephrol* 21:419-422, 2006.
10. Fuchshuber A, Jean G. Mapping a geneSRN1 to

chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol Genet* 4:2155-2158, 1995.

11. Ruf R, Lichtenberger A. Patients with mutations in *NPHS* (podocin do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome) *J Am Soc Nephrol* 15(3):722-732, 2004.
12. Winn M. Not all in the family: mutations of podocin in sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 3(2):577-579, 2002.
13. Rana K, Isbel N. Clinical histopathologic and genetic studies in nine families with focal segmental glomerulosclerosis. *AJDK* 41:235-239, 2003.
14. Fuchshuber A, Gribouval O. Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood. *J Am Soc Nephrol* 12:374-378, 2001.

Remita su carta a expertos.siic@siicsalud.com. El estilo de redacción puede consultarse en www.siic.infolinst-castellano.htm

Acerca de la biopsia guiada por ecografía

Sr. Editor:

Luego de leer atentamente el artículo "La biopsia con aguja fina guiada por ecografía es útil para el diagnóstico de los nódulos tiroideos pequeños", publicado en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/103434, he decidido enviarle mis impresiones al respecto.

Sin dudas, la BAAFGE es una herramienta muy útil en la caracterización de nódulos tiroideos sospechosos de malignidad, más aun teniendo en cuenta la elevada prevalencia de los nódulos tiroideos en la población general (la mayor parte benignos) y que no existe ninguna característica totalmente específica de malignidad en los estudios por imágenes. En manos experimentadas, como lo señala ese artículo, pueden lograrse incluso muestras satisfactorias en nódulos menores de 10 mm que sean sospechosos. La presencia de un citopatólogo *in situ* resulta de gran utilidad para evitar muestras insuficientes.

Lisandro Paganini
Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes
Ex Jefe de Residentes
Hospital Italiano de Buenos Aires

Solicitud de auspicio I



Sr. Presidente de SIIC

De nuestra consideración:

Tenemos el agrado de dirigirnos a usted con motivo de la realización del 5º Expo-Congreso Bioquímico Rosario 2010, que tendrá lugar en el City Center de nuestra ciudad los días 3, 4 y 5 de junio de 2010. Los objetivos de este evento son brindar a los colegas los medios y herramientas para una constante actualización tanto a nivel científico como tecnológico y de instrumental, ya que el vertiginoso e incitante avance de la ciencia nos impone esta tarea.

Para esto, el presente Congreso constará de tres partes fundamentales: conferencias sobre los últimos avances científicos en el campo de la Bioquímica, expuestas por

disertantes del más alto nivel académico; una importante muestra comercial que contará con lo más avanzado en instrumental; trabajos presentados por investigadores, en la modalidad de posters.

Somos conscientes del desafío que implica la organización de este evento pero nos inspira el compromiso y la responsabilidad de mantener nuestra profesión acorde a los cambios actuales.

Por lo antes expuesto es que solicitamos se declare de Interés Científico el 5º Expo-Congreso Bioquímico Rosario 2010, evento científico de alto nivel que capacitará a cientos de profesionales en esta área de la salud.

Agradeciendo desde ya su gentileza, hacemos propicia la oportunidad para saludarlo con nuestra consideración más distinguida.

Colegio de Bioquímicos
de la Provincia de Santa Fe
Segunda Circunscripción
Rosario, Santa Fe

Cómo reducir la bacteriemia persistente por *Staphylococcus aureus*

Sr. Editor:

El artículo publicado en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103127 "Bacteriemia persistente por *Staphylococcus aureus*: incidencia y tendencia en el tiempo" me ha despertado gran interés y he considerado algunas observaciones al respecto. El uso frecuente de catéteres y la realización de procedimientos invasivos tanto con fines diagnósticos como terapéuticos expone a los pacientes a infecciones graves por gérmenes intranosocomiales. Uno de estos microorganismos cuya incidencia se ha visto incrementada en los últimos años es *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) con su consecuente tratamiento con vancomicina. Diversos factores inherentes al huésped, al microorganismo, al ámbito hospitalario y a la resistencia a los antibióticos se han relacionado con la aparición de bacteriemias persistentes por SAMR en los últimos años. Es importante determinar la forma de reducir el riesgo de bacteriemias persistentes por SAMR en estos pacientes. Optimizar las medidas de prevención con un buen trabajo en los servicios hospitalarios de control de infecciones y el uso racional de los antibióticos son medidas iniciales a tomar

que suelen asociarse con resultados favorables. En forma complementaria, identificar a los pacientes con factores de riesgo, el abordaje precoz de focos sépticos no drenados y la utilización de antibióticos con buena penetración en la biocapa pueden también resultar medidas útiles.

Emilse Vásquez
Jefa de Residentes
Hospital "F. J. Muñoz"
Buenos Aires

Solicitud de auspicio II



Sr. Presidente

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Tenemos el agrado de dirigirnos a usted en nombre del Comité Organizador del XII Congreso Argentino de Microbiología, en cuyo marco se realizarán también el VI Congreso de SADEBAC y I Congreso Argentino de Microbiología Agrícola y Ambiental, que se llevará a cabo los días 24 al 27 de octubre de 2010 en los salones del Palais Rouge, Salguero 1433, de esta capital.

El Congreso contará con disertantes nacionales y extranjeros de reconocida trayectoria y un programa científico de relevancia que comprende temas de las diversas áreas en que ejercen nuestros colegas.

Por tal motivo queremos solicitar por su intermedio el auspicio para esta actividad científica. Adjuntamos a la presente carta de presentación del Congreso, toda la información disponible hasta el momento. Agradeciendo su atención, y en espera de su respuesta, lo saludamos muy cordialmente.

Dra. Alicia Arechavala
Secretaria del Congreso

Dr. Ricardo Negroni
Presidente del Congreso

Instruções para los autores

1. Extensão

Artículos Originales y Revisiones

Presente su artículo en dos versiones u opte por una sola versión (**):

1) La primera versión será publicada en www.siiisalud.com (ISSN 1667-9008).

El límite de extensión del texto será de 5 000 palabras.

2) La segunda versión será editada en las colecciones impresas de SIIC: *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos* o las que correspondan.

La extensión de la segunda versión será de 1 500 a 3 000 palabras.

Incluya el número total de palabras que contiene su trabajo al comienzo del cuerpo del texto.

Si desea adjudicarse una mayor extensión a su artículo porque evalúa que el tema lo amerita, por favor, solicítelo por correo electrónico.

Tanto para los Artículos Originales como para las Revisiones, el resumen, las palabras clave, las tablas y las referencias bibliográficas no están incluidos dentro de los límites de extensión.

(*) Si opta por escribir una sola versión no deberá superar las 3 000 palabras.

2. Idioma

El trabajo estará escrito en español.

3. Autores

Incluya los datos completos del autor principal y su título académico, así como la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente. De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos.

Pueden incluirse hasta seis autores.

4. Carta de presentación

Los artículos deberán enviarse con una carta de presentación firmada por los autores. Las cartas deberán dirigirse a:

Prof. Rosa María Hermitte

Directora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

5. Resumen

El artículo se acompañará con un resumen escrito en español de alrededor de 200 palabras. Tenga en cuenta que la longitud del resumen es de especial valor para los editores y usuarios de literatura virtual.

Abstract. Traduzca el resumen y el título del trabajo al idioma inglés. Esto permitirá difundir su trabajo entre todos aquellos profesionales que no leen español ni portugués e ingresan diariamente a nuestro sitio.

Si no está seguro de su traducción hágala revisar por un experto en lengua inglesa.

SIIC cuenta con servicio de traducción, que se pone a disposición de aquellos autores que lo requieran.

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) adhiere a los tratados internacionales de aceptación de manuscritos y, como regla, está indicado el envío del abstract por parte del autor. Por otra parte, la publicación de una versión en inglés del resumen de su trabajo le permitirá que éste sea indizado en ese idioma por las bases de datos que catalogan Salud(i)Ciencia, lo cual le traerá aparejada una mayor difusión en el mundo angloparlante.

6. Título abreviado para cabeza de página (Optativo)

Mencione el tema principal que aborda su artículo en no más de 10 palabras.

7. Especialidades (Optativo)

Mencione la especialidad principal y las especialidades relacionadas con su artículo.

8. Esencia (Optativo)

Redacte, en no más de tres líneas, una esencia o conclusión resumida de su trabajo.

9. Palabras clave y siglas

Incluya hasta cinco palabras clave de su trabajo, en español o portugués e inglés, para facilitar su posterior clasificación.

Estas palabras clave deben presentarse de acuerdo con *Descritores de Ciencias da Saúde (DeCS)* y *Medical Subject Headings (MeSH)*.

No se admiten siglas en el título y, en lo posible, deben evitarse en el resumen. En el texto se utilizará la menor cantidad de siglas posible. La definición completa de la sigla deberá anteponerse a su primer uso en el texto, con la excepción de las unidades de medida estándar.

Lista alfabética de siglas. Si las siglas son poco usuales o novedosas deberá incluir una lista alfabética y su respectiva definición.

10. Citas bibliográficas

Las referencias deben enumerarse en forma consecutiva de acuerdo con la cita en el texto y citadas como superíndices.

Las referencias deben ser citadas todas al final del artículo según el estilo Vancouver.

1- Orden. Tipo de referencia: autores, título del artículo, abreviatura del título de la publicación, año, volumen, páginas.

2- Los apellidos y las iniciales de los autores irán completos. Incluya todos si son seis autores. Si son más de seis, incluya tres autores seguidos por la abreviatura «y col.»

3- Las abreviaturas de las revistas médicas deben escribirse de acuerdo con el *Index Medicus* (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html) y las normas de Vancouver...

Instruções completas en:

www.siiic.info/inst-castellano.htm

Ante cualquier inquietud, comuníquese a:

expertos.siiic@siiisalud.com o por teléfono al 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Instruções para los autores

1. Extensão

Artigos

Apresente seu artigo em duas versões:

1) A primeira versão será publicada em www.siiisalud.com (ISSN 1667-9008).

O limite de extensão do texto será de 5 000 palavras.

2) A segunda versão será editada nas coleções impressas de SIIC: *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabalhos Destacados* ou as que correspondam.

A extensão da segunda versão será de 1 500 a 3 000 palavras. Inclua o número total de palavras que seu trabalho contém no começo de cada versão.

Acrescente as palavras-chaves.

Se você optar por escrever uma só versão, esta não deverá superar as 3 000 palavras.

O resumo, as palavras-chaves, as tabelas e as referências bibliográficas não estão incluídos dentro dos limites de extensão.

2. Idioma

O trabalho estará escrito em espanhol ou em português.

3. Autores

Inclua os dados completos do autor principal e seu título acadêmico, assim como a função e o lugar onde trabalha. Se contar com co-autores, por favor, inclua também os respectivos dados completos.

Límite de autores: para os Artigos Originais serão aceitos até 6 autores.

4. Carta de apresentação

Os artigos devem ser remetidos com uma carta de apresentação que deve estar assinada pelos autores.

As cartas devem ser endereçadas a:

Prof. Rosa Maria Hermitte

Directora do Programa de Educação Médica Continua (PEMC-SIIC)

Sociedade Iberoamericana de Informação Científica

5. Resumo

O artigo será acompanhado por um resumo escrito em espanhol ou português com cerca de 200 palavras. Leve em consideração que a longitude do resumo é de especial valor para os editores e usuários de literatura virtual.

Abstract. Traduza o resumo e o título do trabalho ao idioma inglês. Isto vai permitir difundir seu trabalho entre todos os profissionais que não leem espanhol nem português e diariamente acessam nosso site. A publicação de uma versão em inglês de seu resumo vai permitir que este seja indexado nesse idioma pelas bases de dados que catalogam *Salud(i)Ciencia*, o que vai lhe trazer ao mesmo tempo uma maior difusão no mundo de fala inglesa.

Se não estiver seguro de sua tradução peça que seja revisada por um especialista na língua inglesa.

Por outro lado, SIIC conta com um serviço de tradução, que se coloca à disposição dos autores que o requeriam.

6. Título abreviado para o cabeçalho de página

Mencione o tema principal que aborda seu artigo em não mais que 10 palavras.

7. Especialidades

Mencione a especialidade principal e as especialidades relacionadas com seu artigo.

8. Essência

Escreva, em não mais que três linhas, uma essência ou conclusão resumida de seu trabalho.

9. Palavras-chaves e siglas

Inclua pelo menos 5 (cinco) palavras-chaves de seu trabalho, em espanhol ou português e inglês, para facilitar sua posterior classificação.

Estas palavras-chaves devem ser apresentadas de acordo com *Descritores de Ciências da Saúde (DeCS)* e *Medical Subject Headings (MeSH)*.

São admitidas siglas padronizadas. Não são admitidas siglas no título e, no possível, devem ser evitadas no resumo. No texto se utilizará a menor quantidade possível de siglas. A definição completa da sigla deverá ser colocada antes de seu primeiro uso no texto.

Lista Alfabética de Siglas. Se as siglas são pouco usuais ou novas, deverá ser incluída uma lista alfabética e sua respectiva definição.

10. Referências bibliográficas

As referências devem ser numeradas consecutivamente por todo o texto e citadas como numerais supra-escritos.

As referências devem ser todas citadas no final do artigo seguindo o estilo Vancouver:

1) Ordem: Tipo de referência, autores, título do artigo, abreviatura do título da publicação, ano, volume, páginas.

2) Os sobrenomes e as iniciais dos autores irão completos. Inclua todos se são seis autores. Se são mais de seis, inclua três autores seguidos pela abreviatura “e col.”

3) As abreviaturas das revistas médicas devem ser escritas de acordo com o *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>) e as normas de Vancouver

4) Trabalhos não publicados, trabalhos em realização e comunicações pessoais não devem ser usados como referências mas somente mencionados no texto

5) Artigos de jornal em processo editorial, artigos em livros editados e abstracts apresentados em congressos podem ser utilizados...

Instruções completas na:

www.siiic.info/inst-portugues.htm

Caso surja qualquer dúvida, comuníquese com

expertos.siiic@siiisalud.com, ou por telefone 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Guidelines for authors

1. Extension

Original Articles and Reviews

Submit your paper in two versions of different length or choose to submit only one (**):

1. Long version: to be published in SIIC's website www.siiisalud.com (ISSN 1667-9008).

Long version manuscripts should not exceed 5,000 words.

2. Short version: to be published in the printed collections of SIIC - *Journal Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos*, *Temas Maestros*, etc.).

Short version manuscripts length is of 1,500 to 3,000 words.

If you wish to write your article in more words than the limits proposed because you believe the subject deserves it, please, ask for a length extension authorization.

The length for both the long and short versions does NOT include the abstract, the key words, the tables and figures and the bibliography.

Provide a word count at the beginning of the text.

(*) If you prefer to write only one version, it must not exceed 3,000 words.

2. Language and style

The manuscript should be written in English. Manuscripts are then translated into Spanish by SIIC and edited both in Spanish and in English.

Authors who are unsure of proper English usage should have their manuscripts checked by someone proficiency in the English language.

Manuscripts might be rejected on the basis of poor English or lack of conformity to accepted standards of style.

If your native language is other than English you can include, if you wish, another version of your work in your native language. It would then be published in three languages.

3. Author/s

Include academic degrees, first names and last names of author and co-authors (if any).

Include the name and full location of the department and institution where you work.

Provide the name of the department/s and institution/s to which the research should be attributed.

No more than six co-authors may be included.

4. Covering letter

Manuscripts should be submitted with a covering letter that should be signed by the author and co-author/s (if any).

Letters should be addressed to:

Prof. Rosa María Hermitte

Directora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

5. Abstract

Articles should be accompanied by an abstract written in English.

The abstract should consist of one paragraph of about 200 words. Have in mind that the abstract is of particular value to editors and users of computer-based literature.

Provide a word count for the abstract.

If your native language is other than English you may include an abstract written in your vernacular language.

6. Running title (Optional)

Mention in no more than 10 words the main subject of your article.

7. Specialities (Optional)

Mention the main specialty and other specialties related to your manuscript.

8. Essence (Optional)

Provide, in no more than three lines, the essence or succinct conclusion of your article.

9. Key words and abbreviations

Provide up to 5 (five) key words under which the paper should be indexed. Key words should be written according to *Medical Subject Headings (MeSH)*.

Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Alphabetical list of abbreviations. Authors should provide an alphabetical list of the non-standard abbreviations used and the term they stand for.

10. References

References should be numbered consecutively throughout the text and cited as superscript numerals.

References should be cited in full at the end of the article following Vancouver style:

1- Order: Type of reference (journal article, journal article in press, article in edited book, abstract), authors, article title, journal title abbreviation, year, volume, number, pages.

2- The names and initials of authors should be given in full. If they are six authors, they should all be included. If they are more than six, include three authors followed by et al.

3- Medical journal abbreviations should follow Index Medicus usage (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html) and Vancouver style.

4- Unpublished work, work in preparation or personal communications should not be used as references but can be mentioned in the text.

5- Journal article in press, articles in edited books and abstracts presented in congresses can be used.

If references link to a journal's website, SIIC may include a hyperlink to that site provided the editor's authorization.

11. Statistics...

Complete guidelines in:

www.siiic.info/inst-ingles.htm

For further information or inquiries, please contact experts.siiic@siiisalud.com or call to telephone number (0054 11) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



40th Union World Conference on Lung Health

The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
Cancún, México
3 al 7 de diciembre de 2009
Correo electrónico: cancun2009@theunion.org
Dirección de Internet: www.theunion.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09226000



XIII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica
Guayaquil, Ecuador
12 al 15 de mayo de 2010
Correo electrónico: congresos1@lamoneda.com.ec
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09206001



5th Cachexia Conference

Society on Cachexia and Wasting Disorders Charité
Barcelona, España
5 al 8 de diciembre de 2009
Correo electrónico: s.anker@cachexia.de
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09601000



26th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop

International Papillomavirus Society
Montreal, Canadá
3 al 8 de julio de 2010
Correo electrónico: info@iseventsolutions.com
Dirección de Internet: www.ipvsoc.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09309000



World Congress on Fertility Preservation

Serono Symposia International Foundation
Bruselas, Bélgica
10 al 12 de diciembre de 2009
Correo electrónico: f.russetti@meridiano.it
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09o05001



ICO 2010

IASO/OIT
Estocolmo, Suecia
11 al 15 de julio de 2010
Correo electrónico: ico2010@iaso.org
Dirección de Internet: www.iaso.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09617000



The 2nd World Congress on Controversies in Cardiovascular Disease (C-Care)

ComtecMed
Estambul, Turquía
18 al 21 de febrero de 2010
Correo electrónico: info@comtecmed.com
Dirección de Internet: www.comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/08d09002



ESC Congress 2010

European Society of Cardiology
Estocolmo, Suecia
28 de agosto al 1 de septiembre de 2010
Correo electrónico: congress@escardio.org
Dirección de Internet: www.escardio.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09814000



36th Annual North American Neuro-Ophthalmology

North American Neuro-Ophthalmology Society
Tucson, Estados Unidos
6 al 11 de marzo de 2010
Correo electrónico: info@nanosweb.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09414000



The 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility

ComtecMed
Berlín, Alemania
4 al 7 de noviembre de 2010
Correo electrónico: cogi@comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09907029



The 1st World Congress on Controversies in Gastroenterology and Liver Diseases

ComtecMed
Berlín, Alemania
18 al 21 de marzo de 2010
Correo electrónico: info@comtecmed.com
Dirección de Internet: www.comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/08d10000



14th Asian Oceania Congress of Endocrinology

Malaysian Endocrinology & Metabolic Society
Kuala Lumpur, Malasia
1 al 5 de diciembre de 2010
Correo electrónico: aoco2010@console.com.my
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09112000



Isopol XVII

Universidade Católica Portuguesa
Porto, Portugal
5 al 8 de mayo de 2010
Correo electrónico: isopol2010@esb.ucp.pt
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09604035

Párrafos llamativos de consultas curiosas formuladas a SIIC por internautas que navegan a la deriva. Los títulos, redactados por el editor de la sección, sintetizan el contenido de cada mensaje. SIIC edita textualmente (sin correcciones de estilo) aquellas consultas cuyos orígenes son corroborados.



Misteriosa desaparición de testículo

«Mi esposo tiene 26 años de edad, poco antes de casarnos me confesó que sólo tenía un testículo..., pero después le pregunté qué era lo que le había pasado y me dijo que no sabía bien, pero que en su adolescencia uno de sus testículos se le había hinchado tanto... que lo llevaron al hospital y lo tuvieron internado hasta que desapareció no sólo la hinchazón sino también su testículo.»

Pese a las limitaciones, conoce

«¿Por qué razón me comunico con ustedes? La razón es, porque aunque parezca ridículo lo que van a leer y no lo crean, porque sé que no van a creer, y como no cuento con las bases como sustentarlos, como tampoco cuento con los medios para llevar a cabo una investigación además como tampoco soy científico, les pido muy atentamente tomen en cuenta lo que les voy a decir. Yo conozco el medicamento para erradicar la leucemia...»

Asno irritado

«El caso que es que el tratamiento para eliminar el Helicobacter-P, me causa grandes irritaciones en el asno (sic) y estrenimientos (sic). Deseo saber si hay algún tratamiento moderno para eliminar este parásito sin que me lastime el asno o cause estrenimientos...»

Pierna actualizada por TV

«Me dirijo a ustedes al objeto de si es posible me den información y direcciones donde pueda encontrar piernas ortopédicas, pues la que uso es la habitual, molesta y creo que podría encontrar algo más actualizado, después de ver en TV, cosas realmente maravillosas...»



Medicamento para un 30%

«Favor en caso de insomnio en un 30% que medicina natural me aconseje...»

Una mancha para dos piernas

«Tengo una gran mancha en las dos piernas, necesito ayuda.»

Trastornos olfativos

I

«Tengo 50 años. Creo que tengo colitis; me gustaría saber las características de este padecimiento.»

II

«¿Cuál es el resultado de las purgas?»

¡Ah, y los quiero ya!

«Tengo el agrado de dirigirme a ustedes con el objeto de solicitarles tengan a bien informarme acerca de quienes son y sus teléfonos, domicilios y e-mail de los más prestigiosos oftalmólogos de Argentina, Cuba, España y, en general, de toda latinoamericana.»

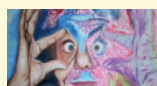
Algo sobre ejercicios físicos de 2 desde 2 a 11 de 4 a 6

«Le escribo desde... y le solicito, me informe si tiene algún estudio sobre la conveniencia o no de realizar entrenamiento físi-

co en la ciudad de..., con su clima que va desde los 2 grados centígrados a 11 grados en horas de madrugada, de 04:00 a 06:00, ¿es conveniente? qué implicaciones físicas trae? ¿es saludable? ¿cuál sería la hora indicada para realizar un buen entrenamiento físico: trote de 2 millas, flexiones abdominales, flexiones de pecho, flexiones de barras. ¿Trae problemas a nivel de músculos, pulmones etc?»

Descubrimiento se ofrece

«Te escribo por lo siguiente, yo hice un descubrimiento científico y necesito saber si tú lo puedes publicar, es muy importante para la humanidad que tú lo publiques, la información la tengo en una pag. web... por favor te ruego que la publiques, si no entiendes algo puedes escribirme a... cuando termines de leer la pag. Pensarás que estoy loco, pero te ruego que reflexiones e insistas; es muy importante para la humanidad.»



Manden imágenes

«Quisiera que me mandaran imágenes de los trastornos visuales.»

“La pregunta” son cuatro

«Mi pregunta es la siguiente: ¿dígame si la operación de varices es segura? hay riesgos después de la misma? cuánto dura la recuperación del paciente? las cicatrices se le quedan o desaparecen con el tiempo?»

Dinamarca censura

«Me gustaría pedir información sobre circuncisión: a: origen; b: circuncisión practicada en Jesús Cristo (sic) (¿es la primera que hubo en el mundo?). Me interesa sobremanera, pero en Dinamarca no me es posible encontrarla.»

Pelotitas por calor

«¿Por qué en el hogar donde se dispone de calefacción por radiadores de agua caliente se forman borlas de polvo o pequeñas pelotitas?»

Quiero todo

«Necesito por favor que me envíen toda la información relacionada con el papilomavirus humano.»

Uno solo

«Les pido que me manden un artículo de medicina, que sea de un diagnóstico de enfermedades.»

Navegar para parir en el agua

«Mucho les agradeceré me envíen bibliografía sobre el parto en el agua; personalmente no creo que tenga mucho soporte científico, pero aquí en mi país lo quieren poner en uso y me gustaría estar enterado. He tratado de buscar algo navegando pero no he logrado nada.»

Busca contacto con serpiente

«Busco contacto para venta de veneno de serpiente. Quisiera saber el tipo de serpiente que se utiliza para la extracción de veneno y el costo del gramo para la venta a laboratorios con fin de elaborar antídotos y medicina.»



Ensayo literario con sorprendentes resultados

Peculiaridades anatómicas de las jóvenes del barrio de Flores

La hipótesis central de este trabajo, que seguramente ha de despertar considerable controversia entre los especialistas, es que los factores ambientales ejercen significativa influencia sobre la estructura somática humana, en particular la del sexo femenino, y más específicamente, la de la mujer soltera que reside en cierto conglomerado del oeste de la ciudad de Buenos Aires. El autor sugiere, de todos modos, que serán necesarias nuevas investigaciones, con grupos más numerosos de sujetos para confirmar o desechar los hallazgos del presente ensayo.

"Las chicas de Flores tienen los ojos dulces como las almendras azucaradas de la Confeitería del Molino, y usan moños de seda que les liban las nalgas en un aleteo de mariposa.

"Las chicas de Flores se pasean tomadas de los brazos para transmitirse sus estremecimientos, y si alguien las mira en las pupilas aprietan las piernas, de miedo de que el sexo se les caiga en la vereda.

"Al atardecer, todas ellas cuelgan sus pechos sin madurar del ramaje de hierro de los balcones, para que sus vestidos se empurpuren al sentirlos desnudas, y de noche, a remolque de sus mamas –empavesadas como fragatas– van a pasearse por la plaza, para que los hombres les eyaculen palabras al oído, y sus pezones fosforescentes se enciendan y se apaguen como luciérnagas."



"Ex Voto", de Oliverio Girondo; de *Veinte poemas para ser leídos en el tranvía*; Buenos Aires, 1922.

N. de R.: Como es evidente, este texto constituye un guiño de Salud(i)Ciencia a sus lectores. El sensitivo, delicado y muy original Oliverio Girondo nació en Buenos Aires en 1891 y murió en la misma ciudad en 1967. Fue seguidor del ultraísmo (introducido por Borges a principios de la década de 1920) y militó en el movimiento literario de Florida y en la revista *Martin Fierro*. Además de los *Veinte poemas...*, dejó otras excelentes muestras de su arte en *Calcomanias*, *Campo nuestro* y *En la masmedula*.

¿Imagina una máquina envuelta en pañales?

Nuevas generaciones de computadoras... y hombres

De *Arsenal de balas perdidas*, de Manuel Vicent; Anagrama, Barcelona, 1988.

El novelista valenciano Manuel Vicent afirma, parafraseando al *Eclesiastés*, que las generaciones de los hombres se renuevan año a año, como las hierbas del campo. Pero agrega también que lo propio sucede con las computadoras, para desesperación de la generación hoy madura, que no termina de perder su miedo a estos chirimbolos, ante la mofa y escarnio de esos irreverentes, los propios hijos.

Cada año sale una nueva promoción de computadoras. A su vez, cada año viene al mundo también una nueva cosecha de seres humanos. Máquinas y mortales crecen juntos, copulan entre sí, comparten idénticas ilusiones, pero sólo se entienden o se aman mutuamente si pertenecen a la misma generación. Los padres no comprenden a los hijos. Tampoco los viejos ordenadores saben nada de los gustos y sentimientos de los aparatos recién nacidos. Ignoran su programa de vida, el futuro que les espera o el camino que van a elegir para ser felices. Los últimos ingenios de la microelectrónica ya tienen alma, pecado original, sentido del deber, complejo de culpa y ansias de volver al útero materno. A este paso dentro de poco habrá que bautizarlos. ¿Imagina usted a un ordenador, aunque sea japonés, envuelto en pañales, llevado a la pila de una iglesia cristiana?

Lo peor de estas máquinas es el subconsciente. Allí les anida el espíritu del mal y en fábrica no se han enterado todavía.



Causa un poco de espanto contemplar esa amalgama de cables y carne sonrosada, viscosos cerebros de niños y refinados artefactos, ambas partes con igualdad de derechos, que juegan a excitarse y luego a fecundarse

para engendrar unas criaturas intermedias.

Cada aparato selecciona su pareja humana buscando en ella el mismo grado de amor y de inteligencia, escupe de forma racista a la gente inferior a su nivel, desprecia a cuantos no le adoran.

A nosotros nos abaten los jóvenes, y a nuestros antiguos cacharros los humillan todos los años los nuevos modelos electrónicos que aparecen en el mercado.

He aquí el moderno destino de mi generación, el método más sutil de tortura: en casa no entender nada de hijos, en el trabajo no entender nada de máquinas, estar sobrepasado por la naturalidad de los adolescentes y por la sensibilidad de la electrónica, ver cómo los descendientes se meten el ordenador en su cama por la noche y oír los gritos del mutuo deseo cuando ellos se acarician en las zonas erógenas, y finalmente tener un nieto anfibio, mezcla de hueso y computadora, para concentrar en él toda nuestra ignorancia.