

SIIC celebra 30 años y el Bicentenario de la Argentina



Foto: SIIC ©

25 de Mayo de 2010, celebración del Bicentenario de la Argentina, Avenida 9 de Julio, Ciudad de Buenos Aires. Representación alegórica de la República Argentina, grupo Fuerza Bruta.

Esta edición especial *Salud(i)Ciencia Aniversarios* ejemplifica la capacidad científica argentina, expresada en la cantidad y calidad de artículos originales e inéditos aportados por investigadores de nuestro país.

Visto que el festejo patrio también alcanza a la mayoría de la región hispanohablante, el presente número especial inaugura la *Red Científica Iberoamericana* (RedCIbe), cuyos documentos principales, además de editarse en el sitio *siicsalud*, serán publicados en la sección homónima de la revista. *Salud(i)Ciencia Aniversarios* duplica su tirada, páginas, autores, artículos originales, entrevistas, ilustraciones y la cantidad de anunciantes, fieles acompañantes de la trayectoria que SIIC inició en 1980.

Índice

Revisiones

Enfermedad cardiovascular y renal: dos caminos para una misma afección
Daniel Piskorz, Rosario, Argentina. Pág. 745

Cuándo comenzar el tratamiento antituberculoso en pacientes con infección por VIH
Marcelo Corti, Buenos Aires, Argentina. Pág. 749

La osteoporosis desde la visión del ginecólogo
Roberto Italo Tozzini, Rosario, Argentina. Pág. 752

Más Revisiones, pág. 755

Originales

Confirman la utilidad de la quimioterapia específica en la enfermedad de Chagas crónica
Diana L. Fabbro, Santa Fe, Argentina. Pág. 786

La importancia del compromiso vertebral en la enfermedad de Paget
Zulema Man, Buenos Aires, Argentina. Pág. 789

Comentarios clínicos acerca de las micobacteriosis pulmonares

Domingo Palmero, Buenos Aires, Argentina. Pág. 793

El subsidio económico al enfermo con tuberculosis incrementa la tasa de curación

María Cristina Chirico, Vicente López, Argentina. Pág. 798

Manejo de las complicaciones hemorrágicas en cuidados paliativos oncológicos

María Elena Uceda Torres, Huelva, España. Pág. 802

Alta frecuencia de dificultades de lenguaje en preescolares

Luisa Schonhaut Berman, Santiago, Chile. Pág. 808

Más Originales, pág. 812

Papelnet SIIC, Pág. 827

RedCIbe, Pág. 831

Casos clínicos, Pág. 864

Crónicas de autores, Pág. 872

Índice completo, Pág. 722

Sociedad Iberoamericana de Información Científica



1980-2010
30 aniversario

Tratamiento científico de la información biomédica



Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Buenos Aires, México DF, San Pablo, Sevilla

Oficinas científicas: Alicante, Ankara (Tur), Bangkok (Tai), Barcelona, Beer-Sheva (Isr), Belo Horizonte, Caracas, Córdoba (Arg), Chicago, Chihuahua, Hong Kong, Jalisco, João Pessoa, La Habana, Mendoza, Milán, Murcia, Nagpur (India), Okayama (Jap), París, Rosario, Santa Fe (Arg), Santiago de Chile, Umeå (Suecia), Washington.

www.siiic.info



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 erschiene 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

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. 733 - Eduardo Audivert, "Miremos hacia atrás..., para seguir adelante" (detalle) lápiz; pág. 831 - Xul Solar, "Drago", acuarela, 1927; pág. 834 - Gastón Jarry, "Maternidad", óleo sobre tela; pág. 837 - Antonio Berni, "La gran tentación o La gran ilusión", técnica mixta, 1962; pág. 841 - Ariel Mlynarzewicz, "Me declaro imperfecto 1", óleo sobre tela, 2002-2004; pág. 842 - Ariel Mlynarzewicz, "Me declaro imperfecto 2" (detalle), óleo sobre tela, 2002-2004; pág. 844 - Ariel Mlynarzewicz, "Me declaro imperfecto 3" (detalle), óleo sobre tela, 2002-2004; pág. 854 - Juan Carlos Distéfano, "Lo mismo en otras partes", poliéster reforzado y colado, 1977; pág. 858 - Ricardo Carpani, "... se formaba ronda pa' verlos bailar...", acrílico sobre tela, 1993; pág. 884 - Jorge de la Vega, "Relaciones públicas" (detalle), óleo sobre tela, 1966; pág. 886 - Alejandro Pérez Becerra, «Tango de la sirenita», técnica mixta, 2009; pág. 888 - Sergio Camporeale, "Retrato de familia", lápiz color sobre papel; pág. 890 - Eduardo Iglesias Brickles, "Especulaciones sobre el dolor", xilografía, 2000.



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.

Salud*i*Ciencia

órgano de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
(SIIC)

Año XVII, Volumen 17, Número 8 - Septiembre 2010

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,
Ullrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

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

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, Neumonólogo, 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. Dina 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**, Urología, 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.salud.com/main/siicestr.htm

Editorial

Los actos de SIIC concuerdan con sus palabras
Contexto histórico de las prácticas médicas en la Revolución de Mayo

Nuestras novedades

SIIC Informa

Propuesta de algoritmos de administración de terapia antiagregante en los síndromes coronarios agudos
Predição da hepatotoxicidade em pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose
En Sudamérica, las cepas Beijing no amenazan el control de la tuberculosis
La pérdida de *chance*, un aspecto de la responsabilidad médica
Evaluación de satisfacción de los programas para residentes y concurrentes en un hospital público
Modelação e simulação das transições hemodinâmicas durante o nascimento

Expertos Invitados

Revisiones



Enfermedad cardiovascular y renal: dos caminos para una misma afección
El remodelado cardíaco, la coronariopatía aterosclerótica y la arteriolonefrosclerosis puedan detectarse en forma concurrente en los pacientes, y presentan similares mecanismos etiopatogénicos.

Cuándo comenzar el tratamiento antituberculoso en pacientes con infección por VIH

Actualización de conceptos acerca del tratamiento de la coinfección por VIH y Mycobacterium tuberculosis, interacciones farmacológicas, toxicidad y dosis de cada uno de los fármacos; duración del tratamiento antituberculoso en estos pacientes y posibilidades de que presenten síndrome inflamatorio de recstitución inmune.

La osteoporosis desde la visión del ginecólogo

La edad avanzada, el estilo de vida, la ingesta inadecuada de calcio y los niveles bajos de vitamina D3, así como la reducción en el suministro de estrógenos, parecen potenciar la aparición de esta enfermedad.

Evaluación clínica, pronóstico y terapéutica del linfoma de Hodgkin del adulto

El objetivo actual del tratamiento inicial del linfoma de Hodgkin es lograr mantener los excelentes niveles de remisión completa, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, reduciendo al máximo la toxicidad, especialmente gonadal, pulmonar y cardíaca.

Las grasas saturadas no incrementan el riesgo cardiovascular

La información científica proveniente de los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos no demostró que la ingesta de grasas saturadas incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Consecuencias fisiopatológicas de la asociación entre obesidad y asma

La bibliografía ofrece información de que la obesidad predispone a padecer asma bronquial, sin importar la edad ni el sexo; pero no está claro cuáles son los agentes causales. Hasta la fecha no se puede afirmar que el asma de los obesos sea consecuencia de estos mecanismos inmunitarios.

Relación de los cánceres de próstata y de mama con el consumo de alcohol

Los cánceres de mama y de próstata están entre las principales causas de mortalidad en Occidente. Su relación, probada o probable, con el consumo de bebidas alcohólicas, adquiere una relevancia particular, teniendo en cuenta el aumento alarmante en el consumo de alcohol en todas las edades.

Página

726

733

735

737

738

739

740

741

743

745

749

752

755

760

764

767

Cambios en la función renal en los ancianos

Revisión y puesta al día de las bases fisiológicas de un tema de gran actualidad: el envejecimiento y sus consecuencias sobre la función renal. Se marcan los límites entre lo natural y lo patológico; asimismo, y dado el paulatino incremento de la edad de la población, se trata de ayudar a comprender mejor la evolución de la función renal en los ancianos.

El consumo de hierbas medicinales como causa de hepatotoxicidad

A partir del conocimiento acerca de los tipos de daño hepático que producen algunas hierbas medicinales, el autor reflexiona sobre qué motivos llevaron al aumento del consumo de estos productos en las últimas décadas y su aceptación por la población general como sustancias "sanas y naturales".

Experiencia argentina en el abordaje de la tuberculosis extensamente resistente

La información sobre seguridad, tolerabilidad y eficacia acerca de drogas potencialmente útiles en el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente es de extrema utilidad, no sólo para mejorar el pronóstico individual de estos pacientes sino también para controlar su diseminación.

Ciertas enzimas se relacionan con mecanismos de defensa en los desequilibrios nutricionales

En modelos experimentales, se demostró que el estrés nutricional causado por la distorsión de nutrientes en la dieta provoca incremento en la actividad de adenosina desaminasa en timo de rata. También se demostró aumento en la actividad de esta enzima en el suero de pacientes con enfermedades que comprometen los mecanismos de defensa.

Originales

Confirman la utilidad de la quimioterapia específica en la enfermedad de Chagas crónica

Se demostró la eficacia del tratamiento específico en el 45.5% de los pacientes tratados, por su negativización parasitológica y serológica convencional persistente, acompañada de un efecto preventivo en la evolución del daño miocárdico.

La importancia del compromiso vertebral en la enfermedad de Paget

La afección vertebral puede ser un hallazgo incidental en la enfermedad de Paget, muchas veces es asintomática y con ausencia de actividad de la enfermedad. Es necesario diagnosticarla para evitar complicaciones neurológicas irreversibles.



Comentarios clínicos acerca de las micobacteriosis pulmonares

Se describe una casuística de micobacteriosis pulmonar en pacientes VIH negativos asistidos en el Hospital Muñiz en el quinquenio 2003-2007. Se señalan factores predisponentes, presentación clínica y radiológica, criterios diagnósticos, pruebas de sensibilidad y su correlación con la clínica, esquemas terapéuticos y evolución.

El subsidio económico al enfermo con tuberculosis incrementa la tasa de curación

Mediante la implementación del subsidio económico al paciente con tuberculosis, en combinación con la terapia estrictamente supervisada, se logró mayor nivel de adhesión al tratamiento, lo que permitió que muchos enfermos alcanzaran su curación.

Manejo de las complicaciones hemorrágicas en cuidados paliativos oncológicos

Las neoplasias pueden alterar el equilibrio hemostático predisponiendo a la trombosis o a fenómenos hemorrágicos. Se describen las medidas terapéuticas para estos pacientes, así como sus indicaciones, complicaciones y aspectos prácticos.

Alta frecuencia de dificultades de lenguaje en la población preescolar

Se destaca la alta frecuencia de dificultades de lenguaje en la población estudiada y la escasa concordancia entre las pruebas aplicadas en Atención Primaria y la

Página

772

775

778

783

786

789

793

798

802

	Página		Página
evaluación fonoaudiológica, aun cuando éstas tienden a pesquisar los déficit más graves.	808	de mielotoxicidad, por lo que los controles analíticos periódicos deben seguir realizándose en estos pacientes a pesar de que la función de esta enzima sea normal.	828
 Comprueban la utilidad de la resonancia magnética en la enfermedad ósea de Gaucher		Riesgo cardiometabólico y obesidad	
La resonancia magnética nuclear es útil para detectar infiltración medular en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I con radiología normal. La detección temprana del compromiso óseo permite ajustar la dosis de la terapia de reemplazo enzimático para tratar de prevenir el compromiso óseo irreversible.	812	La obesidad abdominal es un importante factor de riesgo cardiovascular, cuantificable y modificable, y el tejido adiposo es un órgano endocrino que, a través de la liberación de adipocitoquinas y hormonas regula el equilibrio energético y calórico, influyendo en el riesgo cardiovascular metabólico.	829
Describen la utilidad de un abordaje interdisciplinario para tratar a las mujeres adultas víctimas de violación		La relación entre el estigma y los síntomas de los trastornos esquizofrénicos	
El trabajo interdisciplinario cobra relevancia dado lo complejo de la comprensión y recuperación integral de las víctimas de violación, agredidas en su dignidad e integridad.	816	Los mayores niveles de estigma se asocian con mayores niveles de síntomas positivos y de malestar emocional, tanto en forma concurrente como prospectiva.	829
Acanthamoeba spp.: ecoepidemiología, biología, ultraestructura, patogénesis y diagnóstico en el hombre		La pesquisa correcta durante el embarazo es fundamental para prevenir la sífilis congénita	
En el presente trabajo presentamos nuestros estudios referidos al protozoo Acanthamoeba, desde lo morfológico, diagnóstico de laboratorio, patología en el ser humano, aspectos ecoepidemiológicos y resistencia al cloro.	821	Los casos de sífilis congénita se incrementaron en las últimas décadas. Esta enfermedad se asocia con elevada morbimortalidad fetal y neonatal. La pesquisa correcta y el adecuado control del embarazo constituyen las únicas medidas para reducir la incidencia de esta grave afección.	829
Papelnet SIIC		El sueño, el estrés y actitudes alimentarias predicen la concentración en la escuela	
Epidemiología de la población ambulatoria que consulta en el servicio de psiquiatría de un hospital general		El sueño, el estrés y las actitudes alimentarias, de forma independiente, parecen predecir los problemas percibidos de falta de concentración en la escuela. El estrés fue el factor más importante.	829
Este estudio descriptivo y exploratorio presenta los datos epidemiológicos de la población que consulta en el servicio de psiquiatría de un hospital general, los diagnósticos prevalentes y los factores estresantes asociados para orientar los posibles abordajes terapéuticos.	827	La ventilación no invasiva en las exacerbaciones de la EPOC	
Azoospermias. Indicación de FIV-ICSI vs. diagnóstico etiológico		Las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son eventos relevantes en la evolución natural de esa entidad. Existen pruebas sólidas para el uso de la ventilación no invasiva para evitar la intubación endotraqueal y para facilitar la extubación de los pacientes con exacerbaciones.	830
Las azoospermias son causa de infertilidad masculina y se caracterizan por la ausencia completa de espermatozoides en el semen eyaculado. Están presentes en el 1% o 2% de todos los hombres y entre el 10% y 15% de los varones con esterilidad. En este estudio evaluamos los diagnósticos de 300 pacientes azoospermicos y consideramos los posibles tratamientos curativos.	827	Comparan diferentes estrategias de reperfusión temprana luego del infarto de miocardio	
Profilaxis posexposición no ocupacional al VIH. Experiencia en los consultorios externos de centro de referencia		Comparación entre los efectos de la fibrinólisis prehospitalaria, la intervención percutánea coronaria facilitada y directa en la reperfusión temprana del miocardio evaluada mediante la resolución del segmento ST.	830
La población que concurrió al Hospital en búsqueda de profilaxis para el VIH luego de un accidente no ocupacional estaba constituida en su mayoría por individuos de mediana edad, luego de una exposición sexual, con escaso conocimiento de su pareja ocasional y poco uso de preservativo.	827	Una sencilla herramienta diagnóstica permite detectar neuropatía periférica y pie diabético	
Diferencias entre sexos en la supervivencia de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica		La prueba visual Neuropad es una herramienta sencilla para evaluar la disfunción sudomotora y la neuropatía diabética, que permite el autoexamen del paciente.	830
Se analiza en detalle cada uno de los estudios existentes sobre las diferencias entre sexos en la supervivencia de los pacientes con EPOC y se discuten las posibles causas en la discordancia de sus hallazgos.	828	Red Científica Iberoamericana - Entrevistas	
Tratamiento quirúrgico de los tumores mamaros en niñas		El Estado fomenta el regreso de los investigadores argentinos	
Las tumoraciones de la glándula mamaria en niñas son infrecuentes. La mayoría de los tumores mamaros en adolescentes son benignos. Es importante la toma de biopsia y la resección ante la posibilidad de una enfermedad maligna.	828	 Poner en conocimiento las actividades y resultados del programa de vinculación de científicos argentinos en el exterior (programa RAICES), así como su importancia política en el marco de las políticas de recursos humanos del Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación Productiva de la Argentina.	831
Analizan el uso de probióticos en las enfermedades gastrointestinales		Consejería en anticoncepción para adolescentes y jóvenes	
Los probióticos podrían resultar útiles en circunstancias como los síndromes diarreicos secundarios al uso de antibióticos, ciertas enfermedades inflamatorias intestinales, la colitis por Clostridium difficile y el síndrome de intestino irritable.	828	La adhesión por parte de las mujeres adultas y peor aun, de los adolescentes a regular su fertilidad para tener los hijos deseados en momentos oportunos es todavía baja y altos los índices de embarazos inoportunos. Una de las causas es la inadecuada consulta por anticoncepción especialmente hacia los adolescentes por no estar debidamente preparados para una verdadera consejería.	834
Papel de la monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa en la terapia individualizada con azatioprina o mercaptopurina		Economía de la gestión en los sistemas de salud. De la eficiencia y la efectividad a las cuestiones éticas	
El fenotipo o el genotipo asociado con el déficit de tiopurina metiltransferasa explica únicamente un porcentaje de casos	828	Revisión respecto de las regulaciones sobre la macrogestión, mesogestión y microgestión sanitaria. Se plantea como una puesta al día de algunas temáticas económicas vinculadas al campo de la salud, especialmente de aquellas que tienen que ver con la lógica de oferta y demanda en la gestión sanitaria.	837

	Página		Página
Análisis de las características de la población dependiente española con derecho a ayudas <i>La escala de valoración de la dependencia empleada en España no es por sí misma una herramienta suficiente para discriminar entre las distintas tipologías de personas afectadas por esta situación.</i>	841	Efectividad en el abordaje de la lumbalgia crónica mediante estimulación eléctrica percutánea y punción seca <i>En el abordaje no farmacológico de la lumbalgia crónica se pueden destacar por su efectividad las técnicas de la estimulación eléctrica percutánea y la punción seca del punto disparador miofascial. Ambas han demostrado resultados similares, aunque la punción seca resulta más costo-efectiva.</i>	870
Ecuador define sus prioridades de investigación en salud <i>La construcción de una agenda de prioridades de investigación es una herramienta esencial para acrecentar la capacidad de investigación científica y tecnológica, y el resultado de procesos sistemáticos dirigidos a jerarquizar, seleccionar y organizar problemáticas que pueden ser resueltas por métodos científicos.</i>	848	Tratamiento de la dermatitis atópica grave del adulto con mofetil micofenolato <i>La dermatitis atópica del adulto presenta formas graves que pueden ser refractarias a múltiples tratamientos. El mofetil micofenolato es una opción eficaz de tratamiento de la dermatitis atópica grave del adulto que permite un tratamiento mantenido a largo plazo, con buen control clínico y escasos efectos secundarios.</i>	870
Reflexiones acerca de los cuidados paliativos <i>Desde el momento en que abrazamos la profesión médica nuestro máximo objetivo es mantener la salud del ser humano, que significa la vida en toda su plenitud.</i>	853	Risco cardiovascular numa população universitária portuguesa <i>Este estudo revela que para ambos os sexos, o factor de risco de maior prevalência é o sedentarismo. A área científica das Ciências Sociais e Humanas é a que apresenta uma proporção mais elevada de alunos em risco de desenvolver doença cardiovascular e por isso uma necessidade mais urgente de intervenção formativa.</i>	872
Cómo se logra la protección renal en pacientes con factores de riesgo para enfermedad renal <i>“Las acciones que se realicen sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la tensión arterial, la proteinuria, el metabolismo de lípidos y glucosa, se encuentran entre las más destacadas de un esquema claramente beneficioso para el paciente con enfermedad renal.”</i>	854	Bacillus cereus y el succinato. Transporte, utilización y genómica <i>La enzima succinato:quinona reductasa (SQR) de Bacillus cereus presenta propiedades cinético-moleculares semejantes a la de B. subtilis. Sin embargo, B. cereus es incapaz de utilizar el succinato exógeno. Esto es debido a que carece de un sistema de transporte para ácidos C4-dicarboxílicos.</i>	874
Importância das doenças (enfermedades) de transmissão sexual na (en la) formação dos (de los) dermatologistas <i>“A maioria destas doenças têm expressão cutânea que permite o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno.”</i>	858	Masa ósea y marcadores de la remodelación en mujeres hipertensas tratadas con tiazidas <i>Las mujeres hipertensas tratadas con tiazidas presentan un aumento en la densidad mineral ósea y una disminución en los marcadores de remodelación, que podrían contribuir a explicar el efecto protector que parecen ejercer estos fármacos sobre la osteoporosis.</i>	876
La inequidad formativa entre los profesionales de la salud <i>En la entrevista grupal realizada en la sede de gobierno, el Dr. Canales manifestó que las problemáticas sanitarias de la región difieren mucho entre la ciudad y la periferia.</i>	862	La vitrificación de blastocistos humanos genéticamente diagnosticados incrementa la tasa acumulada de gestación <i>Los resultados técnicos, clínicos y el demostrado incremento significativo en la tasa acumulada de gestación permiten plantear la vitrificación de preembriones, biopsiados y diagnosticados, en estadio de blastocistos en vez de preembriones biopsiados en estadios más tempranos (día 3 de desarrollo) como estrategia a considerar en los programas de DGP.</i>	876
Casos clínicos		Prevalência de câncer de endométrio em mulheres assintomáticas com obesidade <i>Nossos resultados mostraram que mulheres assintomáticas na pós menopausa com obesidade severa ou mórbida têm um risco aumentado de desenvolver hiperplasia e câncer de endométrio; no entanto não encontramos o mesmo nas mulheres em idade reprodutiva.</i>	878
Linfomas primarios de la parótida en pacientes con infección por VIH. Presentación de tres casos y revisión de la literatura <i>Los linfomas primarios de las glándulas salivales son neoplasias poco frecuentes. La glándula parótida es la más comúnmente afectada, en especial por linfomas no Hodgkin. Representan el 1% del total de los linfomas y el 8.6% del total de las neoplasias de estas glándulas.</i>	864	Colegas Informan	884
Melanoma maligno rectoanal: a propósito de un caso <i>El melanoma maligno rectoanal corresponde al 0.3% de los melanomas y al 0.8% de los cánceres rectoanales; predominante en mujeres; de origen primario anal o rectal controversial, su diagnóstico suele retrasarse porque puede confundirse con otras enfermedades rectoanales; tiene mal pronóstico, con tratamiento o sin él.</i>	868	Cartas a SIIC	894
Crónicas de autores		Testimonios y repercusiones profesionales, institucionales, universitarios	899
Alterações de linguagem em idosos (ancianos) com transtorno bipolar eutímicos <i>Foram encontradas alterações específicas de linguagem num grupo de pacientes com transtorno bipolar eutímicos. Essas alterações ocorreram na ausência de demência ou de alterações de outras funções cognitivas (como atenção, memória ou disfunção executiva) que as pudessem justificar.</i>	872	Instrucciones para los autores	900
		Eventos auspiciados por SIIC	902
		Salud del Bicentenario	904

Editorial

- SIIC is true to its word** 726
Historical context of medical practice during May 1810 Revolution 733

Our News

SIIC Informs

- Anti-platelet treatment of acute coronary syndrome. A proposal for administrative algorithms** 737
Hepatotoxicity prognosis in patients undergoing tuberculosis treatment 738
South America: No threat to tuberculosis control from Beijing strains 739
The lost opportunity, an aspect of medical liability 740
Satisfaction survey of public hospital programmes for residents and interns 741
Modeling and simulation of hemodynamic changes during childbirth 743

Revisions



Cardiovascular and renal disease: two paths of the same condition

Cardiac remodeling, atherosclerotic coronary artery disease, and nephrosclerosis can be detected concurrently in patients, and present similar pathogenic mechanisms. 745

- Antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection: When to start?** 749
Here we evaluate the multiple benefits and the potential complications associated with ART among TB patients.

- Osteoporosis as seen by the gynecologist** 752
During menopause, low levels of estradiol and rising FSH (also implied in bone remodeling) cause accelerated bone mineral mass loss, with a higher incidence of osteoporosis and fracture due to bone fragility.

- Clinical assessment, prognosis and treatment of Hodgkin's lymphoma in adults** 755
The main aim of the initial treatment of Hodgkin's lymphoma is to maintain the excellent levels of complete remission, event-free survival and overall survival by reducing pulmonary, cardiac and gonadal toxicity and also the appearance of a second neoplasia.

- The origin of low-fat diet. The fallacy of the lipidic hypothesis** 760
Scientific evidence that has emerged from epidemiological studies and clinical trials has failed to demonstrate that saturated fat increases the risk of cardiovascular disease.

- Obesity and asthma: physiopathological implications** 764
There is evidence in medical literature that reinforces our awareness that obese patients are prone to suffer from bronchial asthma, no matter their age or gender. So far, it has been impossible to confirm that asthma in obese people is the consequence of these immune mechanisms.

- Prostate and breast cancer: their relationship with alcohol intake** 767
Here we discuss the mechanism by which alcohol consumption advances cancer induction at the initiation and promotion stages of breast and prostate cancers.

- Renal function changes in the elderly** 772
Ageing is accompanied by a decline in physiological functional capacity, led by structural and functional changes in the arterial walls.

- Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal remedies** 775
Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal remedies is becoming an increasingly common phenomenon. There has been a sharp increase in the use of these products because of the public's belief that they are "healthy" and "natural".

- Extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina. Our experience**
This paper reviews the physiopathology of hemorrhages

in cancer patients, and looks at which currently available medical measures can be used to treat these complications. 778

- Certain enzymes are related to defence mechanisms in cases of eating disorders** 783
These findings reinforce the hypothesis which proposes that the determination of serum ADA activity is a functional indicator related to defence mechanisms in studies on nutrition. 783

Originals

- Confirmation of the usefulness of chemotherapy in the treatment of chronic Chagas disease** 786
The efficacy of the treatment was shown in 45.5% of treated patients thanks to persistent parasitological and conventional serological negativization, along with a preventive effect in the development of myocardial damage. 786

- Vertebral compromised in Paget's disease** 789
Paget's bone disease (PD) is characterized by a focal disorder of the skeleton, initially determined by excessive bone resorption and subsequent exaggerated formation, leading to a typical "mosaic-like" histological configuration. 789



Pulmonary mycobacterioses. Clinical commentaries

Pulmonary mycobacterioses are diseases caused by environmental mycobacteria with chronic evolution which clinically resemble tuberculosis. 793

- Economic subsidies for patients with tuberculosis and their relationship with treatment adherence** 798
The aim of this study was to analyze the usefulness of economic incentives, and their relationship with the treatment adherence of patients affected by tuberculosis (TB). 798

- Medical management of hemorrhagic complications in palliative care of cancer patients** 802
Neoplasms are widely recognized as circumstances that can produce an imbalance in the hemostatic equilibrium of the organism leading mainly to thrombosis, although a hemorrhagic process can also be produced. 802

- Concordance between screening test oriented to identification of language delay in preschool children** 808
The findings lead us to reconsider the screening strategies used in Primary Care, and to implement language stimulation programs for underprivileged populations considered at high risk of LD. 808

- Assessment of magnetic resonance imaging in Gaucher's bone disease** 812
MRI is a useful tool in detecting bone marrow infiltration in patients with Type I GD with normal radiology. 812

- Interdisciplinary approach to adult women rape victims** 816
Interdisciplinary efforts prove necessary when dealing with the complex healing processes and understanding that these victims need. 816

- Acanthamoeba: ecoepidemiology, biology, ultrastructure, pathogenesis and diagnosis in humans** 821
This study presents findings on the protozoan Acanthamoeba in relation to its morphology, laboratory diagnosis, pathology in man, ecoepidemiological aspects and resistance to chlorine. 821

- SIIC Papelnet 827
- Ibero-American Scientific Net 831
- Case Reports 864
- Author's Chronicles 872
- Colleagues Inform 884
- Letters to SIIC 894
- Professional, institutional and university implications of patient reports 899
- Guidelines for Authors 900
- Health at the Bicentenary 904

Los actos de SIIC concuerdan con sus palabras

Desde sus orígenes SIIC basó su actividad científico-editorial en la necesidad de ampliar los conocimientos especializados hacia el conjunto de los profesionales de la salud. Ese objetivo lo practicó mediante la publicación de trabajos originales e inéditos de calidad y facilitando el acceso a las mejores fuentes del mundo, sin especulaciones ni prejuicios sociales, religiosos, geopolíticos o económicos.

Con este fin, SIIC trazó su camino propio junto a prominentes figuras de la biomedicina argentina, iberoamericana y mundial¹ y en compañía de instituciones y empresas que respaldaron tanto sus primeras propuestas² como las más recientes.



«Desde la Biblioteca casi se tocan las veletas de la Basílica del Convento de Santo Domingo.» (*Salud(i)Ciencia*, Año II, N°9, noviembre 1992)
Pocos metros separan la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de las torres de la memorable Basílica de Santo Domingo. La BB SIIC se ubica en el barrio porteño de Monserrat, a tres cuadras de la Plaza de Mayo; ocupa el 9° piso del edificio construido en el predio que ocupara la casa natal del general Manuel Belgrano. La foto de la izquierda fue tomada en octubre de 1992 (la Argentina era gobernada por Carlos Menem). La compañera data de septiembre de 2010: SIIC evolucionó al compás del país. RBC

Los párrafos que a continuación reseñamos fueron extraídos de artículos publicados en diversos medios tangibles o virtuales de SIIC.³ El más antiguo data de 1982, mientras que el último se editó en septiembre de 2010. La tarea implicó el repaso de un sinnúmero de editoriales, informes y escritos cuyos extractos hubieran ocupado treinta páginas de este número Aniversarios. Para que pudiera editarse debimos acotarlos al espacio que finalmente se dispuso, clasificados en cinco capítulos.

Un resumen de las referencias bibliográficas pueden consultarse al finalizar la reseña y la totalidad en el sitio [siicsalud](http://www.sic.info).

Evolución de SIIC



Paredón de las vías del ferrocarril Sarmiento y calle Bahía Blanca, barrio de Floresta, Ciudad de Buenos Aires (CBA).

El Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata asumió la dirección científica de la colección Trabajos Distinguidos de Pediatría. Su padre, el Dr. Mario Roccatagliata (...) presidió (1985), junto con el Dr. Carlos Gianantonio, el **Index Internacional de Pediatría de SIIC** (y *Trabajos Distinguidos de Pediatría*, 1987), primer banco de datos del mundo exclusivamente dedicado a la especialidad.

Febrero 2008

Actualmente (2010), el Dr. Guillermo Roccatagliata es secretario académico de la Facultad de Medicina de la UBA.

Con la presente entrega (octubre, 1991) se completa, pues, el **primer año de vida de Salud(i)Ciencia**. En los doce meses transcurridos hemos saludado otras creaciones de SIIC, no por vanidad o mero interés, sino porque creemos que todas ellas conforman distintas facetas de la transmisión de conocimientos.

Octubre 1992

El **Index Internacional de Endocrinología** (IIE) brinda: clasificación del contenido de las mejores revistas internacionales de la especialidad, acceso a la información casi simultáneamente con su aparición en los países de origen, microrresúmenes en castellano de los artículos clasificados, resúmenes originales completos, información actual o

retrospectiva sobre un tema general o muy específico; referencias bibliográficas de un autor o grupo de autores y sus domicilios.

Diciembre 1992

Al iniciar la publicación de esta colección de **Trabajos Distinguidos de Clínica Médica**, edición argentina, agradecemos al Laboratorio Casasco tanto su patrocinio exclusivo como el respeto a los postulados científicos de SIIC.

Marzo 1994

A partir de esta edición vuelven a aparecer en la Argentina los **Trabajos Distinguidos de Gastroenterología**. La obra inició sus ediciones en 1988; a continuación prosiguió su publicación en distintos países de Iberoamérica.

(N. de la R.: Directores: Dr. Pablo Mazure, Dr. Luis O. Colombato).

Abril 1996

Factores de Riesgo, Temas Maestros, es una nueva obra del Programa de Educación Médica Continuada de SIIC que se produce con el patrocinio de laboratorios Roemmers. Integran formalmente el nuevo comité (FR) de SIIC los siguientes doctores: Juan A. Gagliardi (Director Ejecutivo), Armando R. Bocanera, Esteban S. Carmuega, Osvaldo Fustinoni, Roberto Lagioia, Carlos R. López, Christiane Dosne Pasqualini, Jorge A. Pilheu y Eduardo F. Valdés Quintana.

Mayo 2000

Cuando comenzamos 2004 la mitad de Salud(i)Ciencia comprendía **trabajos exclusivos de SIIC**. Al llegar a este número la cantidad de originales supera los dos tercios del contenido científico de la edición impresa sobre papel y se sextuplica por la combinación de Internet.

2004

Tiene en sus manos el primer número de **Claves de Mujer(i)Salud**, suplemento de Salud(i)Ciencia exclusivamente dedicado a la salud femenina. El valioso patrocinio de laboratorios Investi Farma le permitirá recibir los cuatro números del año.

Abril 2005

Comienza con este número el nuevo suplemento de **Salud(i)Ciencia Claves de Psiquiatría**, compuesto por cuatro fascículos anuales que se producirán con el destacado patrocinio de Laboratorios Bagó de la Argentina.

Marzo 2006

El **Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires** considera necesario que «Salud(i)Ciencia y los sitios de SIIC *En Internet* estén al alcance de los Comité de Docencia e Investigación de los hospitales dependientes

1. Mazure, Favaloro, Gianantonio, Sadosky, Martino, Badaracco, Roccatagliata, Baldi, Bertolasi, Musacchio, Colombato, Mendizábal, Drut, Buzzi y muchos más cuyos nombres pueden consultarse en www.sicssalud.com/main/comitsde.php#ai.

2. Fundación Favaloro, Ministerio de Relaciones Exteriores de la Argentina, Instituto de Cooperación Iberoamericano (ICI, España), Fiat Argentina, laboratorios Merck Química,

Roemmers, Bagó, Bayer, Casasco, Gador, Glaxo, Hoechst (Sanofi-Aventis), Ciba Geigy (Novartis), MSD y otros.

3. Cuando las opiniones corresponden a directores de colecciones (Trabajos Distinguidos, por ejemplo) sus autores se mencionan debajo de los párrafos.

de esta Secretaría y de los profesionales que se desempeñan en las distintas áreas del quehacer asistencial.»

Marzo 2006

El Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICyT), organismo nacional dependiente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) clasificó a **Salud(i)Ciencia** como revista de **Nivel Superior, de excelencia, categoría máxima.**

Marzo 2006

La oficina argentina de la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) comunica a SIIC la inclusión de Salud(i)Ciencia en la base de datos **LILACS**, producida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Marzo 2006

El grupo Elsevier comunica que la publicación Salud(i)Ciencia se incorpora a la célebre base de datos europea **Embase**, caracterizada por la calidad de las revistas científicas que clasifica. De esta manera, el órgano oficial de SIIC se transforma en la octava revista argentina incluida en Embase.

Mayo 2006

La máxima calificación (**nivel superior, de excelencia**) concedida a Salud(i)Ciencia por los organismos argentinos CAICyT-CONICET permite a la revista oficial de SIIC el ingreso automático en el **Catálogo Latindex** de publicaciones iberoamericanas.

Mayo 2006

La nueva colección **Trabajos Clave** se compone de artículos estratégicos resumidos en una o dos páginas editadas en dípticos coleccionables, cómodos para su lectura.

Junio 2006

En junio iniciará su tercer año de circulación la publicación **Prevención para la Salud**, edición chilena. Luego de su exitosa presentación en México, laboratorios Bayer de Chile patrocina la revista con exclusividad y la entrega en mano a miles de médicos de su país.

Junio 2006

Cardiólogos y endocrinólogos de **Colombia** dispondrán de accesos gratuitos a la totalidad de **siicsalud** por cortesía de laboratorios Merck S.A.

Agosto 2006

El sitio del prestigioso **Instituto Nacional de Salud Pública de México** incorporó su nueva sección Bases de Datos Internacionales, en la que se detallan las características distintivas de quince de ellas. SIIC *Data Bases* es registrada con los siguientes argumentos: "SIIC edita, en castellano y portugués, información científica relacionada con la medicina y la salud. Publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados".

Noviembre 2006

Con motivo de la visita del Dr. Juan Carlos Chachques a Buenos Aires quedó formalmente constituida la nueva **Oficina Científica (OC) de SIIC en París**. El prestigioso cirujano cardiovascular argentino presidirá la primera OC de SIIC en Europa, cuya sede funcionará en el Hospital Georges Pompidou de la capital francesa.

El Dr. Chachques es miembro del Comité de Expertos de Cardiología desde 1985.

Noviembre 2006

Comienza con este número la nueva colección de **Temas Maestros, serie Asma**, compuesta por cuatro fascículos anuales que se producirán con el destacado patrocinio de Laboratorios Altana Pharma S.A.

Febrero 2007

Los especialistas de Perú, Ecuador y Colombia comenzarán a recibir **Trabajos Distinguidos de Salud Mental** a partir de 2007. La obra cuenta con el respaldo internacional de laboratorios Eli Lilly, empresa que la entrega en mano de los médicos que visita.

Abril 2007

SIIC Argentina y SIIC Brasil anunciaron el lanzamiento conjunto de la colección **Conferencias Relevantes (CR)** destinada a la cobertura gráfica y filmica de eventos biomédicos nacionales e internacionales. La colección es patrocinada por los laboratorios Sanofi Aventis, Boston Scientific y Bagó.

Noviembre 2007

Salud(i)Ciencia comenzará a ser clasificado por **Science Citation Index (SCI)** a partir del 1 de enero próximo (2008). La base de los célebres índices **factor de impacto** comunicó su decisión a SIIC el 24 de octubre.

Diciembre 2007

El 4 de abril de 2008 la Inspección General de Justicia (IGJ) del Ministerio de Justicia de la Nación aprobó formalmente la constitución de la **Fundación SIIC para la promoción de la ciencia y la cultura.**

Abril 2008

Las máximas autoridades de la **Universidad Nacional del Sur** y la Fundación SIIC, respectivamente, refrendaron un extenso convenio marco de colaboración recíproca que prevé impulsar actividades de interés común.

Septiembre 2008

Concluyeron exitosamente los ensayos que permitirán la inminente presentación de la **página ACisERA**, el nuevo capítulo de siicsalud dirigido a médicos recientemente egresados. Este beneficio es posible gracias al generoso patrocinio de laboratorios Montpellier de la Argentina.

Abril 2009

El programa ACisE y su extensión **ACisE en América del Sur** de la Fundación SIIC para la promoción de la ciencia y la cultura obtuvieron el respaldo formal del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MinCyT) de la República Argentina.

Julio 2009

En el mes de febrero, decenas de hospitales públicos porteños recibieron de forma gratuita las últimas ediciones de las revistas Salud(i)Ciencia y **Medicina para y por Residentes** como parte del Programa ACisE y su extensión ACisERA.

"Las suscripciones a estas colecciones son sin cargo alguno para los hospitales y universidades públicas de la Argentina", informa el doctor Andrés Bernal, coordinador del programa ACisE de la de la Fundación SIIC.

Marzo 2010

Con la cobertura de los más importantes congresos internacionales de Cardiología inició su tercer año de vida la **colección Quid Novi?**, bajo la dirección científica del doctor Marcelo Trivi. La colección es gentilmente patrocinada por laboratorios Gador.

Julio 2010

La **colección Entrevistas a Expertos** duplicó la tirada y ediciones en el primer semestre de 2010, según informó el Dr. Federico Bernal, director de Planeamiento de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

"De las cuatro series editadas, se pasó a ocho, con el proporcional aumento en el número de ejemplares publicados", precisó Bernal.

La colección es patrocinada por los laboratorios Elea, Casasco y Temis Lostaló.

Julio 2010

En los primeros meses de 2010 la editorial Investigación + Documentación S.A. publicó nuevas colecciones biomédicas especializadas con documentación de SIIC y el patrocinio de compañías renombradas de la Argentina, Brasil, México, España y de los restantes países latinoamericanos.

Las colecciones de la Argentina son patrocinadas por los laboratorios Elea, Baliarda, Casasco, Raffo y Bagó.

Julio 2010

En **Trabajos Distinguidos de Neurología** se intenta ofrecer una solución al problema de la actualización continua. En esta publicación proporcionamos una selección de material de alto nivel científico, resumida y traducida al español por especialistas editoriales, seleccionando el contenido de cada volumen de las colecciones que integran la *Biblioteca Biomédica* SIIC, siempre actualizada y en constante crecimiento.

Dr. Roberto Rey, Director Científico

Septiembre 2010

En una oportunidad, hablando de SIIC, Bertolasi me dijo: "*Son buena gente y trabajan bien*", dos condiciones que para él eran irrenunciables y que para calificar en su escala requerían grandes méritos. Luego de 30 años adhiero a esa definición: *son muy buena gente y trabajan muy bien*. Felicitaciones entonces por este número que es todo un símbolo de SIIC.

Hace 30 años comencé en SIIC, que era una oficina abarrotada de papeles en la calle Perú (nada que ver con las impresionantes instalaciones actuales), resumiendo en español trabajos científicos de Cardiología.

Dr. Marcelo Trivi, Director Científico Trabajos Distinguidos Cardiología y Quid Novi?

Fragmento de su carta a SIIC, véase página 894.

Septiembre 2010

Innovación de SIIC



Avenida Rivadavia y casi esquina Montevideo, barrio de Monserrat, CBA.

En agosto de 1982 comenzó la producción del (*banco de datos*) **Index Internacional de Cardiología**. Se escogieron las ciento setenta revistas de mayor consulta en la especialidad y otras que habitualmente incluyen trabajos de interés para el cardiólogo.

Los doctores Carlos Bertolasi y Mauricio Rosenbaum aceptaron desempeñar estas funciones (*directores*), atrayendo a una numerosa delegación de médicos de las divisiones de cardiología de los hospitales Argerich y Ramos Mejía.

1983

Con este número uno llega a los médicos interesados una nueva publicación: **Trabajos Distinguidos de Cardiología**. Se trata del Suplemento A de la relevante base de datos Index Internacional de Cardiología. Decimos "los mejores artículos" porque su elección ha sido confiada a los miembros del Comité de Expertos de Index Internacional de Cardiología, quienes eligen cada bimestre aquellos trabajos que consideran más importantes y mejor logrados, dentro de su especialidad. Deseo agradecer el patrocinio de Merck Química, que hace posible la concreción de nuestras intenciones.

Dr. Branco Mautner, Director
1986

Los convencionales extractos (*abstracts*) encapsulan artículos en obligados formatos que generalmente atentan contra el significado o trascendencia de la obra. Nuestro criterio ha sido diferente; los resúmenes que se publican en Trabajos Distinguidos no tienen límites preconcebidos por el editor, se toman en cuenta los fundamentos de la investigación, sus conclusiones y posibles polémicas en torno del trabajo. Aunque resulte contradictorio, los llamamos "**resúmenes conceptuales ampliados**"; no dudamos de que, con el correr del tiempo, ya impuesta la modalidad descriptiva, la tarea y el mecanismo utilizado serán identificados por sí solos, sin nombres contradictorios; hablaremos entonces de Trabajos Distinguidos. El estilo estará impuesto, el título lo abarcará con precisión...

Index Internacional de Cardiología es argentino; es argentina la idea y son argentinos los científicos y técnicos que trabajan en el programa.

Dr. Branco Mautner, Director
1986

El próximo 15 de octubre de 1991 **comenzará Salud(i)Ciencia**, fruto de tres años de gestación intelectual por parte de una institución que se caracteriza por agrupar tal vez a la mayor cantidad de médicos de la región: en sus páginas hallarán espacio expertos de sólido prestigio especialmente invitados.

Los primeros ejemplares obtuvieron el apoyo publicitario de los laboratorios Casasco y Gador de la Argentina (N. de la R.: 2010).

Octubre 1991

El **Banco de datos "Cóndor"** de SIIC fue galardonado con el primer premio y medalla de oro en el concurso internacional sobre modelos de automatización de datos científicos organizado por el *Intergovernmental Bureau for Informatics* (IBI-UNESCO, Roma) en 1985. Cóndor almacena las referencias bibliográficas de todos los artículos aparecidos en 700 revistas internacionales.

Abril 1992

La Argentina es el país de América Latina que exporta información científica local e internacional. Estas concretas realizaciones ejemplifican la fecunda labor que entidades argentinas realizan en pos de la actualización científica iberoamericana.

La nota de 1992 refleja el convenio por el cual SIIC proveería al Colegio Médico de Madrid bases de datos especializadas y la colección Trabajos Distinguidos de *Clínica Médica*, que se integraría a la publicación oficial de la *institución española* (N. de la R.: 2010).

Mayo 1992

El primer periódico de medicina del mundo transmitido *online* (computador central, teléfono, computadora personal) será presentado en la Argentina el 11 de septiembre próximo (1992).

«El periódico **S(i)C a HORA** —destaca el doctor Marcelo Corti, coordinador científico de Salud(i)Ciencia— es una de las máximas aspiraciones científico-telemáticas, reflejo de una era en que la brecha que separa los acontecimientos de su pública difusión parece acortarse hasta hacerse inexistente.

Septiembre 1992

Las colaboraciones originales, tanto las provenientes de la Argentina e Iberoamérica como de otras partes del mundo, crecieron de tal modo que hemos debido «independizarlas» del cuerpo principal de Salud(i)Ciencia, creando el nuevo suplemento de **Expertos Invitados**.

Octubre 1993

Médicos expertos calificados internacionalmente integrarán una nueva y original red que se propone detectar, corroborar y transmitir información a profesionales, instituciones científicas, empresas y organismos oficiales de la región.

El doctor José Petegrino (...) se refirió a los aspectos organizativos de esta nueva estructura: "El proyecto de formar la **Red de Corresponsales Médicos Expertos**, iniciado en mayo de 1991, prevé una inversión de aproximadamente 450 000 dólares estadounidenses en equipos, bibliografía y redes de comunicación".

Diciembre 1993

SIIC ha propuesto una original y atrevida acción: **publicar en portugués** los artículos procedentes de Brasil o Portugal que se incluyan en la sección Expertos Invitados de Salud(i)Ciencia.

Diciembre 1993

En breve quedará integrada una **Red Nacional de Corresponsales Médicos**, compuesta por representantes de las provincias y de las principales ciudades de la Argentina. Con el objetivo enunciado, se constituirá un equipo de médicos que esté en condiciones de "capturar, redactar y transmitir novedades científicas y sanitarias producidas en sus respectivas localidades, y también fuera de ellas". Así lo señala el comunicado con la firma de la Lic. Claudia Mazzeo, coordinadora periodística de SIIC.

Julio 1994

Un crecido número de profesionales tiene acceso a sofisticados sistemas de computación en su propia casa o en el consultorio, a menudo complementado por módem e impresora. Los **SIICDis** (1993) fueron la respuesta a esa nueva posibilidad tecnológica...

El siguiente paso era intentar la realización de una **versión informatizada de Salud(i)Ciencia** (*en diskettes*), iniciativa que poquísimos medios periodísticos, incluso de nivel masivo, se han atrevido a afrontar.

Abril-Mayo 1995

El programa **Caminos a los Maestros de la Salud** (CALMAS) se propone conocer y difundir la tarea que realizan esforzados profesionales e instituciones de la *atención primaria* en zonas alejadas de los centros urbanos. La inauguración de CALMAS se concretó Salta, con el activo respaldo del Ministerio de Salud de la provincia y la participación plena de los máximos directivos de SIIC.

Septiembre 1996

Durante tres años la preocupación de SIIC se centró en la realización de una dirección (*en Internet*) cuya consulta fuera verdaderamente sencilla y ágil. La organización no especuló, invirtió lo necesario para alcanzar el objetivo.

Médicos, biólogos, bioquímicos, farmacéuticos, analistas de sistemas e ingenieros —lectores, escritores, curiosos y osados— unidos por los argumentos de SIIC, fueron protagonistas activos con ideas innovadoras y constante presencia laboral.

Julio 1998

El Index Internacional de Cardiología logró, entre otros reconocimientos, el **premio CREI de las Naciones Unidas**, concedido por el IBI (*Intergovernmental Bureau for Informatics*). Este feliz acontecimiento para SIIC y la Argentina ocurrió en 1985.

Entre las empresas privadas que acompañaron este innovador emprendimiento de SIIC destacamos a Bentley Sorin (Fiat), laboratorios

Roemmers, CIBA-Geigy (actual Novartis), Sandoz, MSD, Bagó, Temis Lostaló, Merck, Glaxo, Welcome (incorporado al anterior), Gador.

2002

Prevención para la Salud (revista de SIIC distribuida en México, Centroamérica y Chile) inaugura un novedoso mecanismo de interacción con los lectores (...). Así es como será posible solicitar las referencias bibliográficas de los artículos originales, comunicarse directamente con sus autores, efectuar consultas a SIIC *Data Bases* y, por medio de un ingreso temporal gratuito a los sitios de SIIC *En Internet*, obtener información complementaria.

Daniel Roqué, Director de Roche

2003

El **ejemplar de Salud(i)Ciencia** que tiene en sus manos se ubica entre las pocas publicaciones científicas del mundo que amplían su contenido **con el auxilio de Internet**. Así es como la presente edición de 68 páginas (33% más que la anterior) traspone los límites del papel dirigiendo a sus lectores hacia 288 páginas virtuales de la misma extensión, impresas en el sitio *siicsalud*.

2004

Comienza el período de evaluación y puesta a punto de la nueva **base de datos Pucará**, íntegramente producida por el departamento de Sistemas de SIIC. La base Pucará fue elaborada durante tres años de trabajo con la participación de la mayoría de los colaboradores de SIIC.

Marzo 2006

El novedoso programa **Papelnet SIIC** permite a los lectores ingresar a www.siicsalud.com para acceder a los artículos completos exclusivos de SIIC que, por limitaciones de espacio, se publicaron como resúmenes o *abstracts* en *Salud(i)Ciencia*, *Trabajos Distinguidos* y demás colecciones.

Junio 2006

Los nuevos suplementos de *Salud(i)Ciencia* **Claves de Diabetología, Psiquiatría y Otorrinolaringología** que se presentaron en mayo de 2006 se suman a los de *Mujer y Salud*, *Endocrinología* y *Cardiología* que se iniciaron durante el primer semestre de 2005.

Las colecciones son patrocinadas por los laboratorios Bagó y Química Montpellier.

Junio 2006

La **Biblioteca Biomédica (BB) SIIC** es la única de la Argentina, y una de las pocas de Iberoamérica, que posee decenas de colecciones de publicaciones biomédicas de la India.

La calidad de la investigación científica india coloca al país entre los líderes de la investigación científica mundial.

Junio 2006



Estación Flores del ferrocarril Sarmiento, barrio de Flores, CBA.

El **programa ACisE** comenzó en diciembre de 2006 para todos los médicos que se desempeñan en los hospitales de la ciudad de Buenos Aires. Durante el corriente año se ampliará a los hospitales del conurbano bonaerense y, al finalizar 2008, contará con sus beneficios la totalidad de los centros asistenciales del país.

Mayo 2007

Los lectores de *SIIC En Internet* podrán seleccionar por cuenta propia su especialidad entre las 58 en que se subdividió el sitio. La inauguración de **siicsalud Personal** comenzó con la presentación de

20 especialidades. En abril de 2008 el área de Medicina Nuclear completará el programa de inauguraciones de 58 especialidades.

Noviembre 2007

Los artículos de la sección *Novedades de siicsalud* fueron los primeros en incorporar la nueva clasificación que permite el acceso a la información por **122 subespecialidades** y temas derivados de las 58 especialidades en que se ordena el sitio.

Noviembre 2007

Se llevó a cabo el **2º Encuentro del programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE)**, al que concurrieron autoridades de gobierno, directivos del 91% de los hospitales públicos de la Ciudad de Buenos Aires y una destacada representación de instituciones asistenciales del conurbano bonaerense.

Noviembre 2007

Buceador SIIC ofrece la posibilidad de buscar en la totalidad de los artículos y autores que conforman los contenidos de SIIC. Las decenas de alternativas de búsqueda lo ubican entre los buscadores científicos más avanzados de Internet y uno de los pocos producidos en Iberoamérica.

Noviembre 2007

Entre los objetivos previstos por el Convenio (*entre la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y SIIC*) se destacan el impulso de actividades de colaboración y asistencia interinstitucional, el desarrollo de actividades de cooperación científica y académica, el fomento de actividades de investigación y de extensión en áreas de relevancia, la elaboración conjunta de proyectos de trabajo para áreas de interés común y el diseño de estrategias para la difusión productiva e inteligente del conocimiento científico entre los estudiantes y profesionales del campo de la salud.

Abril 2008

En el marco de las actividades de vinculación impulsadas entre el Departamento de Ciencias Médicas, el Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia de la **Universidad Nacional del Sur (UNS)** y la **Fundación SIIC** se suscribió el Convenio Marco de Cooperación entre la prestigiosa Universidad y la Fundación SIIC.

Agosto 2008

Se presentó en el Aula Magna del **Hospital Pedro Fiorito**, de Avellaneda, el **programa ACisE** en el Gran Buenos Aires para profesionales de la salud de las regiones sanitarias N° V, VI, XI, VIIB y VIIA de la provincia de Buenos Aires.

Agosto 2008

La **Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP)**, representada por su decano, Dr. Jorge Martínez, y la Fundación SIIC para la promoción de la ciencia y la cultura, presidida por el Prof. Rafael Bernal Castro, celebraron en la facultad platense el inicio del programa **ACisE**.

Noviembre 2008

Los lectores que necesitan conocer las **futuras publicaciones de siicsalud** podrán consultar con una **anticipación de 10 meses** los títulos, especialidades, fuentes, microrresúmenes y autores de los artículos seleccionados.

Enero 2009

El **Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires** acordó con la Fundación SIIC la incorporación de la totalidad de los hospitales públicos y centros de salud de la Región Sanitaria N° XI en el programa **ACisE**.

Abril 2009

La **extensión ACisERA del programa ACisE** comprenderá a los médicos que ejerzan la profesión o se perfeccionan en el país, graduados desde 2003 al corriente año.

El programa cuenta con el patrocinio de laboratorios Montpellier de la Argentina.

Abril 2009

La nueva revista **Medicina para y por Residentes** se propone satisfacer los requerimientos de estudio y actualización de los millares de médicos graduados durante los últimos cinco años que se desempeñan en instituciones asistenciales públicas de la Argentina.

Septiembre 2009

El **Ministerio de Educación de la Nación** resolvió auspiciar el programa de la Fundación SIIC **ACisE para América del Sur**.

Diciembre 2009

Fundamentos de SIIC



Gorriti esquina Malabia, barrio de Palermo, CBA.

SIIC es pionera en la producción de sistemas informatizados para la clasificación y transmisión de documentación especializada. Cuando se crea, en 1980, entre sus primeros desarrollos se destacan los orientados a solucionar la dispersión bibliográfica.

Septiembre 2002

Los medios iberoamericanos son expresiones de la ciencia local afectada por los descreídos científicos regionales que, en una buena proporción de casos, exportan sus informes en nombre de la mejor calidad de las publicaciones extranjeras.

(...) La ciencia, además de buscar medios serios de comunicación, debe procurar la divulgación de sus novedades sin condicionamientos ni censuras encubiertas. Los autores que aceptan el cerco restringen su campo de acción y limitan el alcance de sus ensayos.

Agosto 1992

Una plaga de «progreso» nos invade; seremos un mercado interno cada vez más *mercado* y cada vez menos *interno*: ¿ni siquiera una buena plaza para la importación?

Y una vez más, *no ocurrió* la realidad vaticinada por los pregoneros del «llave en mano» (sistema que inspira viejas fórmulas pragmáticas, publicitadas por los que venden fuera de sus terruños porque en ellos protegen el resultado de su esfuerzo, ingenio y trabajo).

Mayo 1993

Estamos convencidos de que **la integración latinoamericana es, más que una posibilidad, una necesidad insoslayable**. Por algo el incesante intercambio de personas, mercancías e ideas; por algo el surgimiento de estructuras políticas y económicas nuevas como el Mercosur; por algo, en fin, la prédica constante desde los tiempos de la Independencia.

Agosto 1993

Caminos a los Maestros de la Salud (CALMAS) se propone llegar a médicos, enfermeros y agentes sanitarios que trabajan en zonas distantes de los centros urbanos con la intención de aportarles literatura científica, recoger información sobre sus tareas y garantizarles la continuidad informativa organizando el vínculo con sus pares para **entrelazar así a la dispersa comunidad médica y sanitaria**.

Septiembre 1997

Atendimos las críticas a Internet que denunciaban la falta de sitios actualizados, la **excesiva oferta informativa sin controles de calidad**, las dificultades de acceso combinadas con la lentitud de montajes escenográficos, el predominio del inglés, los escasos sitios científicos en castellano, la comunicación de grandes metas finalmente acotadas a voluntariosos profesionales en soledad.

1997

La información educativa que realizamos alimenta el mejoramiento y el progreso. Es a través de ella que ejercemos nuestra influencia para el mejor desempeño del ser humano. Aceptemos este pensamiento y sigamos pues con lo nuestro, tomando conciencia del valor de nuestro trabajo.

Dr. Armando F. Mendizábal, Director Científico

Octubre 2001

Facilitamos el preciso contacto de los lectores porque escribimos en español y portugués, los idiomas más sencillos para estudiar pero no para editar. La responsable edición de textos extranjeros necesita profesionales que interpreten y redacten con objetividad lo que en oportunidades ni los mismos autores han sabido comunicar en sus propias lenguas. La interpretación de bibliografía científica no admite errores o dudosas traducciones; cuando ocurren, los omnipotentes objetivos generan patológicos resultados.

Mayo 2002

La experiencia –editorial, informática, documentaria, comunicacional– y el conocimiento avanzado de las conductas educativas y las necesidades de actualización de los profesionales biomédicos iberoamericanos influyeron en la generación de los **sitios de SIIC En Internet**.

Septiembre 2002

Los lectores reconocen que **los mensajes publicitarios de Salud(i)Ciencia no son condicionados** por la edición simultánea de artículos afines a los intereses de los contratantes.

2003

El médico recibe con satisfacción las publicaciones que no están determinadas por el beneficio de sus patrocinadores. El debate y la discusión abierta, principios integrantes del ideal de la práctica científica, cuestionan las consignas categóricas desprovistas de la prudencia que caracteriza las investigaciones editadas por fuentes responsables. Los laboratorios que ganaron la confianza de los médicos se apartaron de la *bibliografía maltratada*, optaron la calidad coherente, aquella que se expresa en sus productos y en la documentación con que se los acompaña. Los editores científicos con trayectoria aconsejan la ecuanimidad de los contenidos que respaldarán la promoción de un producto.

Abril 2004

Las principales instituciones y editoriales del mundo nos confían la clasificación en castellano de sus principales artículos. Así es como **SIIC Data Bases es citada junto a Medline, Excerpta Medica, Science Citation Index –entre otras prestigiosas bases de datos–** por una creciente cantidad de revistas especializadas que procuran afirmarse o trascender en Iberoamérica mediante el respaldo científico y editorial de SIIC.

2004

Tal creencia (*descreimiento en la inteligencia local*) supera los límites de la ciencia para extenderse hacia la mayoría de las obras que expresan novedades culturales. El prejuicio es anterior a la crisis a la que nos referimos; **es probable que el resurgimiento de la autoestima argentina contribuya a la objetiva valoración de lo propio y ajeno**.

El Dr. Mario Albornoz, Director del Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica (CAICYT-CONICET), opinó en el Primer Encuentro de Editores Científicos, CAICYT, celebrado en octubre de 2005: “Y como rasgo de la cultura de la comunidad científica y de las instituciones de ciencia y tecnología (de la Argentina), existe una desvalorización relativa de las publicaciones científicas iberoamericanas frente a las internacionales”.

Abril 2007

El 18 de mayo (2009) las máximas autoridades de la Fundación SIIC iniciaron un histórico viaje por tierra desde la ciudad de Buenos Aires hasta la ciudad de Quito con el propósito de presentar el programa ACiSE en América del Sur (ACiSEAS) en el norte de Argentina, Chile, Perú y Ecuador. La gira contó con la **colaboración comprometida de las cancillerías y gobiernos provinciales de los países visitados**.

Agosto 2009

La **cuarta edición de la Guía SIIC de Estilo y Procedimientos de Redacción** sintetiza la experiencia de casi 30 años en la producción editorial y explica las normas esenciales para traducir artículos originales, redactar resúmenes, informes periodísticos, notas breves y entrevistas.

Agosto 2009

El pasado 21 de octubre (2009) 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.

Octubre 2009

El **Gobierno Regional de La Libertad (Perú)** 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.

Octubre 2009

El rector de la **Universidad Nacional de Tucumán (UNT)**, Juan Alberto Cerisola, y el Prof. Rafael Bernal Castro, presidente de la Fundación SIIC, firmaron un convenio de cooperación para la implementación del programa Actualización Científica sin Exclusiones (**ACiSE**) en la provincia de Tucumán.

Marzo 2010

En el marco de la expansión del programa **ACiSE en América del Sur**, el pasado 26 de marzo (2010) la **Dirección Provincial de Salud de Pichincha, Ecuador**, y la Fundación SIIC celebraron el acuerdo de cooperación para la incorporación de esa región al Programa ACiSE y su extensión RedCibe.

Julio 2010

Pensamiento de SIIC



Godoy Cruz y Cabrera, barrio de Palermo, CBA.

Dentro de esa cosmovisión que dice que el conocimiento del primer mundo es el cartesianamente preciso y que el del tercer mundo es de origen dudoso, terminamos por ser víctimas de una falacia.

Febrero 2008

En el campo de la salud, preservar y perfeccionar los resultados que contribuyen al reencuentro (*N. de la R.: de América Latina*) son causas dignas de ser esgrimidas por las personalidades políticas y científicas de cada país. **Es menester proteger la "productividad e inteligencia nacional de la región".**

Marzo 1992

La geografía de América Latina se asemeja a la anatomía y fisiología de los seres humanos: montañas medulares, ríos circulantes, selvas airosas, pampas fértiles, mares nutricios, bienes comunes atravesados por fronteras políticas que, aunque abstractas, los dañaron. Pese a que la naturaleza modeló un cuerpo geográfico **la enfermedad que atacó a los latinoamericanos** se encargó de fracturarlo: países brazos, países piernas, países ojos, países con funciones y partes de un cuerpo amputado que al perder su conciencia busca con sentidos ajenos el pasado, el presente y el futuro propios.

Junio 1992

Motivaciones científicas y prejuicios ideológicos trazan la senda del camino que generalmente traslada a los investigadores y sus trabajos hacia el hemisferio norte; (...) el papel que la historia asigna a nuestras latitudes transforma a los emigrantes de aquí en falsos portadores de una actividad que con exclusividad se atribuye el mundo cultural y científicamente civilizado.

Agosto 1992

La conformación de un mercado común del sur latinoamericano tiene implicaciones para los profesionales de la salud que desean hacer públicas sus actividades.

La **creación del Mercosur** representa el primer paso en la concreción de un sueño largamente anhelado por los libertadores de América Latina. La cultura común acompaña la integración de los países del Cono Sur; el castellano refuerza esta posibilidad, estrechando vínculos entre los escritores de la región; los científicos que escriben llegan a más lectores con sus propias palabras.

Septiembre 1992

La posesión y el **manejo de la información científica** representan disponer de un explosivo poder. Según quién lo manipule, este poder facilita el conocimiento, lo obstruye o lo encamina hacia el destino que sus intereses le aconsejen.

Noviembre 1992

Para el caso de la medicina, la prensa diaria nos tiene acostumbrados a lo contrario; cuando de salud se trata las expediciones periodísticas convocan al lector, meta razonable de todo escritor público que pretende trascender el marco del anonimato. Para el caso de la economía, los términos indescifrables obtienen efectos seguramente deseados: menos intérpretes y menos lectores. **Cuando escriben sobre medicina o salud, los mismos redactores bastardean la información científica, amarilleándola en títulos y contenidos.**

Diciembre 1993

Las publicaciones que editan contenidos científicos determinados por los anuncios que venden pagan el precio de la pérdida de confianza. El circunstancial provecho se interrumpirá por el descrédito. **La edición de artículos-avisos** es detectada por los médicos, especialistas en encestar papeles, folletos y revistas con maestría de *basquetbolistas*.

2003

Nuestro ambiente, lejos de esquivar la crisis (2000-2002), también se sumergía en ella: quiebra de editoriales, desaparición o discontinuidad de publicaciones médicas argentinas, reducción drástica de presupuestos dedicados a investigación y educación, emigración de científicos, retracción de fondos destinados a publicidad, reducción drástica de las colecciones en las bibliotecas universitarias y societarias, etcétera. **Ofrecimos humilde batalla a la generalizada pérdida del patrimonio de los argentinos** decidiendo solventar la estructura material y humana de SIIC con recursos propios generados por las obras que producíamos en América Latina y España.

Abril 2007

Las revistas latinoamericanas se ven en figurillas para recolectar información local de calidad puesto que los autores próximos son alocionados por nuestros maestros y academias a editar en los medios científicos extranjeros.

Mucho se habla y escribe acerca de la visibilidad que se adquiere al publicar en medios del exterior en comparación con la publicitada invisibilidad de los autores que publican en medios locales, pero poco o nada se ha dicho de la imbecilidad que implica permitir que nuestros conocimientos e ingenio se sometan a los gustos o tendencias científicas divorciadas de la población que los sustentan.

Los intentos por publicar en el exterior generan descreimiento en los medios locales, dispersión científica de los investigadores y desconcierto educativo de los profesionales.

Los especialistas que conforman esas comisiones (*Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas*) pueden excluir a una revista científica local, preciada por la comunidad a la que se dirige, por causas tales como no registrar visiblemente el lugar donde fue impresa, la frecuencia de la publicación o la mención de las citas de los artículos en el cabezal de sus páginas.

Las consideraciones acerca del contenido son puestas a un lado para centrarse en cuestiones irrelevantes como las apuntadas, sin ni siquiera ofrecer previamente asesoramiento alguno que permita resolver semejantes fallas editoriales...

El Estado productor, promotor de creadores, aglutinante de la sociedad, fue desguazado. Nuestro acotado rubro de la comunicación científica lo sufre. La falla radica en el desmembramiento que caracterizó los últimos años de una Argentina migrante, física y mentalmente, hacia latitudes y modelos culturales que anunciaron el oro sin moro...

Diciembre 2007

Los investigadores autóctonos, por no decir indígenas, están en situación de minusvalía frente a las grandes editoriales, que son las que distribuyen el conocimiento en los países desarrollados. Este es un problema que—incluso a nivel editorial—debe resolverse a escala regional, de los llamados países del subdesarrollo.

Profesor Dr. José Vicente Scorza

Febrero 2008

Las cuatro revistas médicas de mayor circulación en el mundo (*BMJ, JAMA, NEJM, Lancet*) editaron en 2002 el 50% más de artículos sobre bioterrorismo que en los tres años anteriores, contribuyendo de tal manera a la justificación científica de la invasión a Irak en nombre del peligro que representaban las mentadas armas de destrucción masiva.

Los editores de las revistas citadas en las primeras líneas de esta editorial, bajo la influencia de factores que activaron irracionales fanatismos intelectuales, soslayaron la mención de conflicto de intereses...

Agosto 2008

Adolecen de inexistencia las revistas especializadas de la región porque las bases de datos endiosadas las excluyen en nombre de normas cuyas exigencias se relativizan cuando juzgan las publicaciones de sus países. En consecuencia, **autores y revistas compartimos la indiferencia a que nos someten árbitros del conocimiento científico mundial.** Rara vez los pocos medios que todavía concentran la información harán referencia a un estudio difundido en una publicación argentina o latinoamericana.

Sin embargo, cuando una investigación ingresa a una revista en lengua inglesa tal hecho significará suficiente prueba de calidad para que la novedad trascienda en titulares y cubra las columnas científicas de los diarios.

El autor argentino que publicó en el extranjero habrá subido un escalón del podio académico, a cuya cima accederá en la medida que sus *papers* continúen editándose en el exterior, con temas útiles a la impoluta ciencia universal.

Esta sobrevaloración de los trabajos locales hechos públicos en revistas o eventos biomédicos extranjeros encuentra promotores en claustros universitarios, en directivos de organismos del Estado que aún determinan la política científica y en los medios de comunicación que cotidianamente alimentan el descreimiento en el país productivo.

Marzo 2010

Propuestas de SIIC



Perú esquina Moreno, Monserrat, CBA.
Sobre el elaborado mural, un texto sencillo propone: «Refriánex antigripal (Paracetamol-Fenilefrina) Lea atentamente el prospecto y ante cualquier duda consulte a su médico y/o su farmacéutico».

Es necesario que el desmerecimiento nacional sea combatido por quienes se desempeñan en áreas educativas de instituciones asistenciales, dirigen asociaciones profesionales, ejercen cargos docentes en universidades públicas o actúan en organismos del Estado relacionados con la promoción de la ciencia argentina.

Diciembre 2007

El país carece de una política nacional de información científica. Esto se enlaza con una inexistente estrategia de investigación independiente; ambas son formulaciones abstractas en un país subdesarrollado si no hallan sustento material e ideológico en una nación decididamente puesta de cara hacia adentro: esto es, América Latina.

Julio 1984

Los profesionales de la salud debemos alertar sobre la necesidad de la interacción científica y la participación solidaria de la población. **Al agente de la miseria, la desnutrición y las epidemias, se lo circunscribe y vence con la planificación e integración política, económica, y cultural iberoamericana.** Comencemos por la salud; ya no es posible esperar.

Junio 1992

Indudablemente, el volumen de la producción científica original de los países periféricos dista mucho del generado por los centrales; en cuanto a las calidades las diferencias se acortan, más aun si tenemos en cuenta la proporción de egresados, medios económicos y estructura oficial o privada interesados en el desarrollo de nuevos proyectos. Entre los buenos resultados también se debe tener en cuenta el que los egresados de aquí generan al desplazarse e invertir sus conocimientos allí. Porque con los informes se va una buena porción del producto nacional –y no precisamente del bruto– al resguardarlos de la exportación indiscriminada se garantiza su difusión, independientemente de la opinión que merezcan los trabajos en el exterior.

Nuestra ciencia bien podría producir una Guía de Novedades de la Medicina Regional o Iberoamericana, para ser remitida a los médicos e instituciones de la región.

El Consejo de Dirección de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica ha dispuesto abrir sus obras e invitar a los investigadores para que sintéticamente anticipen los trabajos que se remiten al extranjero.

Agosto 1992

La utilización de nuestra lengua conlleva la producción de obras específicas para la zona cuyos resultados sean aptos para el conjunto de los profesionales de la salud.

La selección de la información científica provista, centralizada en comités abocados a esa tarea, ahorra o simplifica la tarea privada o individual de búsqueda y hallazgo de la información relevante.

Octubre 1992

Según la propia revista *Nature*, alrededor del 40% de sus lectores no posee el inglés como lengua madre. Incluso en otro estudio, publicado recientemente en esa misma revista, quedó demostrado que el lenguaje científico es de una creciente dificultad.

Hay, sin embargo, otras formas de abordar el problema desde nuestras latitudes: reelaborar en castellano la información científica que viene del exterior, para así poder dividirla. ¿Cómo se reelabora? A través de **bancos de datos en castellano y servicios que brinden resúmenes, citas bibliográficas y actualizaciones periódicas en nuestro idioma.**

Creemos que esta es una forma de soslayar la dificultad, no sólo de la lectura en inglés, sino también del acceso a la información.

Noviembre 1992

Para el médico que tiene el castellano como su lengua de origen, el portugués escrito es de una facilidad suma; con muchas mayores dificultades suele verse obligado a descifrar textos en inglés o francés.

Agosto 1993

Quienes cotidianamente trabajamos en la producción de literatura científica incorporamos **este innovador mecanismo para la transmisión de información (Internet) que, lejos de entrar en competencia con los tradicionales (libros, diarios, revistas, etc.), se integra a ellos conformando un conjunto a cuyas partes el lector recurre según las necesidades y circunstancias.**

Julio 1998

Editamos información de calidad para América Latina y España, seleccionamos información valiosa donde se produzca, sin prejuicios de ningún tipo, aportamos un creciente número de investigaciones inéditas y originales de autores expresamente invitados por SIIC.

Mayo 2002

Asistieron al **2º Encuentro del Programa AcisE en el Hotel Meliá Buenos Aires** las máximas autoridades y miembros de los Comité de Docencia e Investigación (CoDel) de 31 hospitales porteños (91% del total) Se otorgaron a los hospitales presentes los certificados que acreditan la entrega de 1 000 suscripciones de la publicación Salud(i)Ciencia (8 000 ejemplares por año) y 500 contraseñas de acceso a *siicsalud*.

Mayo 2007

La concentración del conocimiento regional nos hará fuertes y visibles y contribuirá a su difusión local e internacional.

La confluencia de los funcionarios y científicos respaldando esos objetivos garantizará publicaciones en condiciones de albergar tanto el amplio saber propio como el extranjero que contemple las necesidades regionales.

Diciembre 2007

... destacar, enfatizar, las enfermedades regionales, aquellas de las cuales el médico argentino Salvador Mazza se ocupó en la primera mitad del siglo XX. Creo que hace falta, realmente, en Latinoamérica, en nuestro idioma, en castellano, un órgano de divulgación para ese tipo de hallazgos. Es grave decir esto, pero **nos hace falta algo que nos ayude a destacar nuestra autoestima, que nos veamos nosotros mismos retratados en las cosas que hacemos, en un vehículo que sea transnacional.** Desde ese punto de vista considero que el proyecto que SIIC encarna es muy importante.

Professor Dr. Vicente Scorza

Febrero 2008

La pronta implementación de una política nacional que patrocine, promocióne y difunda los medios científicos permitirá la visibilidad de las investigaciones argentinas tanto en el país como en el mundo.

Se debe convocar a un amplio debate acerca de los criterios de calificación académica de las publicaciones locales con el objetivo de implementar la regulación de sus contenidos, contemplándose para ello no sólo los criterios internacionales sino también las necesidades propias de incrementar la cantidad y calidad de trabajos científicos que contemplen las prioridades de estudio según las problemáticas médicas y sanitarias del país.

Será imprescindible que el Estado financie la instrucción y aplicación de las editoriales, asociaciones profesionales e instituciones que periódicamente publican documentación científica.

Las universidades y organismos de investigación dependientes del Estado nacional deberán valorar la publicación de trabajos en los medios científicos que ajustaron su producción a los nuevos criterios.

Marzo 2010

Las fotos de Carlos Oliva, diseñador de SIIC, corresponden a murales de artistas anónimos que se exhiben en las calles de la Ciudad de Buenos Aires. Las tomas fueron realizadas entre marzo de 2009 y febrero de 2010.

Referencias bibliográficas

- Nueva dirección de Trabajos Distinguidos de Pediatría, Noticias Propias, Salud(i)Ciencia Vol.15 N°8, pág. 1196, febrero 2008.
- Cumplimos un año, Editorial, Salud(i)Ciencia Año II N° 8, pág. 12, octubre 1992.
- Introducción, Index Internacional de Endocrinología Vol.3 N°5, pág. 2, diciembre 1992.
- Presentación, Trabajos Distinguidos Clínica Médica Vol.1 N°1, pág. 3, marzo 1994.
- Editorial, Trabajos Distinguidos Gastroenterología Vol.2 N°1, pág. 3, abril 1996.
- Presentación, Temas Maestros Factores de Riesgo Vol.1 N°1, pág. 3, mayo 2000.
- El papel y el papel de Internet, Editorial, Salud(i)Ciencia Vol.12 N° 5, pág. 5, 2004.

Contexto histórico de las prácticas médicas en la Revolución de Mayo



Carlos Grasso Fontán

Jefe del Servicio de Terapia Intensiva Polivalente y Terapia Intermedia, Hospital General de Agudos "José M. Penna", Buenos Aires, Argentina

En el contexto sociopolítico y militar de nuestro ciclo emancipador, se lleva a cabo el desarrollo historiográfico de la etapa fundacional de la medicina en el país. Ésta es vista desde su comienzo colonial hasta la transformación en el período revolucionario que llevaría al nacimiento de las actuales instituciones médicas, y a la actividad del arte de curar.

El objetivo propuesto es el análisis de los procesos históricos de la medicina en 1810, con sus antecedentes en la época colonial del Virreinato del Río de la Plata, así como la síntesis de la función médica desarrollada en este período, las instituciones existentes y los primeros médicos de la época en estudio.

Para ello, se realizó la recolección, recopilación y revisión de datos históricos obtenidos de diversas fuentes, siendo éstas de la especialidad de la Historia de la Medicina, de la historiografía general y de diversos artículos periodísticos.

Se utilizó la técnica de muestreo y se realizó un formato de análisis-síntesis para su desarrollo.

El fin de este trabajo, más allá de un homenaje a la medicina del Bicentenario, es divulgar los acontecimientos históricos de un período fundamental en la medicina de nuestro país, dando relevancia a las estructuras e instituciones que se transformarían en la actualidad en la base de la formación médica y de la asistencia global de la salud, pero primariamente resaltar la actitud, profesionalidad en el arte de curar y sacrificio de nuestros médicos pioneros en un período tan complejo como fue el nacimiento de nuestro país.

Prácticas e innovaciones en el campo de la salud en los siglos XVII y XVIII

El comienzo del estudio realizado, en relación con la medicina en 1810, época del nacimiento de nuestra patria luego de la Revolución de Mayo, nos obliga a tener en cuenta los antecedentes de la salud previos a esta época.

En los siglos XVII y XVIII podemos observar como principales acontecimientos, a nivel de la medicina, el descubrimiento realizado por el médico inglés William Harvey en relación con la naturaleza de los latidos cardíacos y la circulación de la sangre en su libro "Sobre el movimiento del corazón", donde establece los principios fundamentales sobre la fisiología moderna en relación con esta temática. Asimismo, la invención del microscopio en este período proporciona una contribución insoslayable, ya que este instrumento posibilitó las primeras investigaciones a escala celular. A su vez, a nivel de la cirugía, el escocés John Hunter estableció los principios técnicos modernos sobre esta disciplina, avanzando sobre el valor de la cirugía experimental. También el anatomista italiano Giovanni Morgagni argumentó la enfermedad como localización de parte del cuerpo y su posible repercusión de dispersión orgánica. Otra de las grandes contribuciones de este período fue la invención del estetoscopio por el médico francés René Laennec. Asimismo, a nivel de la prevención de las enfermedades, se considera la introducción de la vacuna descubierta por el médico inglés Edward Jenner uno de los mayores logros de este período.

Podríamos decir que en el territorio de la actual República Argentina, previamente denominado Gobernación y luego Virreinato del Río de la Plata, en el período anteriormente descrito (siglos XVII y XVIII), si bien la medicina tenía una aplicación individual relativamente similar a la de toda la América hispana, nutriéndose de los conocimientos de la época, mayormente europeos, carecía fundamentalmente de estructuras de contralor y regulación para el ejercicio de la profesión, así como de niveles institucionales que permitieran establecer políticas de salud, asistencia social y evaluación de los profesionales de la medicina, también carecía de instrumentos para su formación. Es de hacer notar que los médicos actuantes en este período se habían formado todos fuera de nuestro territorio.

La creación del Virreinato del Río de la Plata en 1776, específicamente durante el gobierno del segundo virrey (Juan José de Vértiz), da un impulso muy importante a la estructura colonial vigente hasta la época; en este período se produce lo que podríamos llamar el nacimiento de la organización de la salud en nuestro territorio.

Son justamente el virrey Vértiz y el médico irlandés Miguel O'Gorman, destacado profesional ya establecido en Buenos Aires, quienes impulsan en forma conjunta la creación del Protomedicato en el Virreinato del Río de la Plata en 1780, con la autorización real de España. Esta institución tenía sus antecedentes en el medioevo español.

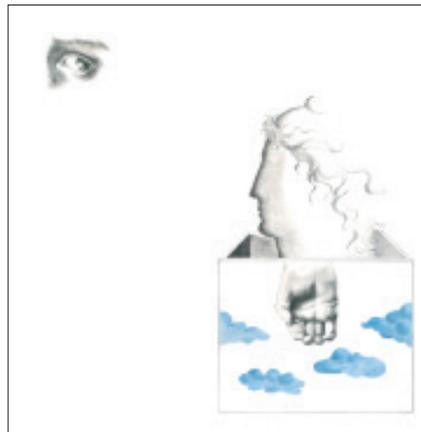
El Protomedicato se convierte así en un centro de políticas de salud, científicas y profesionales que tenía como funciones principales vigilar el cumplimiento de las medidas sanitarias, supervisar la función médica, examinar la idoneidad profesional y además aplicar sanciones en caso de necesidad; se dividía básicamente en tres secciones de contralor: de la medicina, de la cirugía y de la farmacia; concomitantemente se crean protomedicatos en todos los virreinos de la América española.

El Protomedicato se convierte así en un centro de políticas de salud, científicas y profesionales que tenía como funciones principales vigilar el cumplimiento de las medidas sanitarias, supervisar la función médica, examinar la idoneidad profesional y además aplicar sanciones en caso de necesidad; se dividía básicamente en tres secciones de contralor: de la medicina, de la cirugía y de la farmacia; concomitantemente se crean protomedicatos en todos los virreinos de la América española.

Es llamativa la visión de la medicina en esta época. En ella convivían escasos médicos –recibidos como tales mediante estudios universitarios–; cirujanos, considerados tiempo antes como una categoría diferenciada; boticarios, como auxiliares de la medicina, junto con barberos, sangradores, curanderos, yuyeros y algebristas.

En ese tiempo las infecciones más comunes en la población eran las infecciones respiratorias, las enfermedades osteoartromusculares y las gastroenterológicas. También las epidemias eran frecuentes, debido a la deficiente higiene de la población, así como a la utilización de agua inadecuada para el consumo.

Como dato interesante y demostrativo, los aranceles estipulado en el virreinato eran, por ejemplo, para la visita simple, 4 reales; visita a medianoche, 1 peso; visita lejos, 1 peso por legua; ventosas o sanguijuelas, 2 reales; sangría común, 3 reales; operación simple, 2 pesos; operación compuesta, 4 pesos. Como referencia de equivalencia económica 1 real de 1780 correspondería en la actualidad a \$ 50 a \$ 100 argentinos, aproximadamente.



Miremos hacia atrás..., para seguir adelante

La formación de los profesionales de la revolución

Una de las principales decisiones del Protomedicato fue la creación de la primera Escuela de Medicina del país, en 1801, que comenzó sus clases con un reglamento redactado por el Dr. O'Gorman, que estipulaba que los estudios duraban 6 años, dictándose las siguientes materias: anatomía y vendajes, química farmacéutica, fisiología botánica, instituciones médicas, materia médica, heridas-tumores-úlceras y enfermedades de los huesos, operaciones y partos, elementos de medicina clínica.

En la cátedra de medicina es nombrado Miguel O'Gorman, quien luego sería reemplazado por el médico criollo Cosme Mariano Argerich. En la cátedra de cirugía es nombrado el licenciado español Agustín Fabre. Por esta escuela pasaron profesionales de la talla de Francisco Argerich, Mariano Vico, Juan Madera y Juan Fernández.

Tanto esta escuela, como la formación de los profesionales y el ejercicio médico tuvieron desde ese punto de partida diversas alternativas de cambio derivadas de los procesos sociopolíticos y militares venidos de los cambios en la corona española, de las invasiones inglesas y de la Revolución de Mayo, así como de las guerras de la Independencia.

Acompaña a los cambios descritos la falta de instituciones hospitalarias adecuadas. En el Virreinato de Buenos Aires existían solamente tres instituciones asistenciales: la Casa de Niños Expósitos, el Hospital de Mujeres y el Hospital de Mendigos, todos creados por Vértiz. Solamente luego de la fundación de la Escuela de Medicina se crea el nuevo Hospital San Martín.

En relación con la colaboración de los auxiliares de la medicina (actuales enfermeros), la asistencia de los pacientes estaba a cargo primariamente por los sacerdotes jesuitas, hasta su expulsión del Virreinato en 1777, y luego por los frailes betlemitas, que continuaron con dicha función en forma muy dedicada.

A pesar de lo expresado en relación con la asistencia hospitalaria, la mayor parte de la atención médica se realizaba en los domicilios particulares.

Entre las acciones llevadas adelante por el Protomedicato y la Escuela de Salud es de valorar la implementación de la vacunación antivariólica, a partir de 1805.

En 1810, y más específicamente luego de la Revolución de Mayo, el país se encontraba, debido a los acontecimientos políticos del momento, alejado de las realidades científicas y con una Escuela de Medicina con escaso funcionamiento.

La realidad militar para consolidar la epopeya emancipadora fue la determinante de la salud y de la actuación de los médicos de ese entonces, los cuales participaron activamente tanto en la política como en las acciones militares de la guerra de la Independencia, como profesionales médicos y, a veces, como soldados.

La Primera Junta encarga al doctor Cosme Argerich la organización básica sanitaria del momento y la elaboración de un listado de profesionales de la salud, fueran éstos

médicos, cirujanos o boticarios, tanto de origen criollo como extranjeros, por las inmensas necesidades de los ejércitos en lucha. Como ejemplo, el doctor Juan Madera fue nombrado médico cirujano primero en jefe del Ejército del Norte, acompañando al general Balcarce y a Juan José Castelli, y el doctor Mariano Vico fue nombrado médico cirujano primero en jefe en la expedición al Paraguay, acompañando a Manuel Belgrano. A su vez, la Junta de Gobierno difundió la vacunación de los soldados en campaña.

En 1813, la Asamblea de este año creó la Facultad Médica y Quirúrgica, que luego pasó a llamarse Instituto Médico Militar, destinado a mejorar la capacitación de los profesionales del arte de curar y aumentar su dotación en los ejércitos patrios.

El doctor Cosme Argerich fue nombrado director de este instituto, que a su vez continuó con la formación médica del alumnado, acompañaba al profesor Argerich, el profesor doctor Juan A. Fernández.

La falta de médicos criollos obligó a la incorporación de médicos extranjeros. Entre ellos se destacó el médico español, plegado a la causa patria, Francisco de Paula Rivero, quien manejó la logística sanitaria de la Primera Junta de Gobierno, sobre todo en lo relativo a los planes de vacunación. También se destacó el médico norteamericano José Reedhead, quien acompañó al general Güemes, y sobre todo a Belgrano, en todas las campañas militares que éste comandó en el norte del país. Fue este médico quien asistió al propio Belgrano hasta su muerte, en 1820 en Buenos Aires.

Sin lugar a dudas el doctor Diego Paroissien –inglés de nacimiento y patriota por convicción personal– es tal vez uno de los profesionales más emblemáticos, ya que fue médico cirujano del Regimiento de Granaderos y del Ejército de los Andes comandados por el general San Martín, con quien entabló una estrecha amistad. Además de combatir contra los españoles, fue el creador del Departamento de Hospitales del Ejército de los Andes, obtuvo el cargo de coronel y fue parte del Comando en Jefe del general San Martín.

La Universidad de Buenos Aires

Es de hacer notar la precariedad en que se desarrollaron médicamente estos profesionales durante la guerra de la Independencia, debido fundamentalmente a la falta de recursos materiales y económicos.

Finalizadas las guerras por la liberación de nuestros territorios del dominio español, el Instituto Médico Militar fue reemplazado, tras la creación de la Universidad de Buenos Aires, en 1822, por el Departamento de Medicina dependiente de esta Universidad, cuyo decano fue el Dr. Martín de Montúfar.

El Departamento de Medicina fue formado por tres cátedras: Instituciones Médicas, Instituciones Quirúrgicas e Instituciones de Clínica Médica y Clínica Quirúrgica, sus profesores fueron Juan A. Fernández, Francisco C. Argerich y Francisco de Paula Rivero.

Comienza así la nueva historia de la medicina bajo la dirección de la Universidad de Buenos Aires, de donde egresarían grandes glorias de nuestra profesión médica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Bibliografía consultada

Aráoz Alfaro. Crónicas y estampas del pasado. El Ateneo, Buenos Aires, 1938.
Grosso A. Curso de historia nacional. Crespillo, Buenos Aires, 1947.
Romero JL. Breve historia de la Argentina. Eudeba, Buenos Aires, 1965.
Loudet O. Médicos argentinos. Huemul, Buenos Aires, 1966.

Guerrino A. La historia médica argentina. Orient, Buenos Aires, 1967.
Landaburu AJ. Historia de la enseñanza médica en Buenos Aires. Jornadas de Historia de la Medicina Iberoamericana, Buenos Aires, 1971.
Fernandez Fiz A, Casais de Corne A. Panorama histórico de la medicina argentina. Palermo, Buenos Aires, 1977.

Pasquali P. San Martín. Planeta, Buenos Aires, 1999.
Luna F. Historia integral de la Argentina. Planeta, Buenos Aires, 2006.
Carreira M. La ciudad colonial. Ludico, Buenos Aires, 2007.
Autores varios. Hicieron la historia. Larousse-La Nación, Santiago de Chile, 2007.



La Sociedad Iberoamericana de Información Científica y la Fundación SIIC laten al compás de sus miembros, protagonistas de las tareas cotidianas y de las nuevas, expresión de sus continuas actualizaciones.

La comunicación de *Nuestras novedades* comenzó en marzo de 2006; las que acontecieron en los 26 años anteriores quedan reflejadas en nuestras obras tangibles y virtuales, a la vista del lector.

Promisorio comienzo de la sección *Casos Clínicos*



La nueva sección de *siicsalud* Casos Clínicos publicó en sus primeros seis meses 20 trabajos remitidos por prestigiosos profesionales de Alemania, Argentina, Cuba, España, Estados Unidos, Irán, México y Perú. Todos los casos editados incluyen imágenes de alta resolución, textos en castellano e inglés, tablas, referencias bibliográficas, direcciones electrónicas de los autores, especialidades vinculadas y otros datos de interés.

El acceso libre a la sección se mantendrá hasta la conclusión de su última fase de prueba, prevista para el 12 de febrero de 2011.

Brasil eleva la categoría de Salud(i)Ciencia

La revista Salud(i)Ciencia, órgano oficial de SIIC, se ubicará en 2011 entre las mejor conceptuadas del mundo, según los nuevos criterios de evaluación adoptados por la *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nivel Superior* (CAPES), organismo del Estado brasileño que jerarquiza, de acuerdo con su importancia, las publicaciones periódicas para profesionales.

La revista de SIIC ascenderá el año próximo de la actual posición B5 a B3, como consecuencia de las mediciones de *factor de impacto* que publicará Science Citation Index (SCI), una vez transcurridos los tres primeros años de recolección de informes. Salud(i)Ciencia fue incorporada a SCI en 2007, constituyéndose entonces en la segunda revista argentina de medicina general en obtener tal reconocimiento (*Medicina* de Buenos Aires es su antecesora).

Las revistas científicas con posiciones dominantes en la calificada tabla de CAPES convocan la atención de los investigadores brasileños que buscan editar sus trabajos en medios de reconocida calidad, local e internacional. Las nuevas disposiciones emitidas por CAPES en 2009 despertaron acalorados debates entre funcionarios de gobierno, editores, asociaciones profesionales e instituciones de investigación del país hermano. Las polémicas reflejan la importancia de las publicaciones periódicas en la formación continua y la transmisión de novedades entre los profesionales y la población de Brasil.

Entrevistas en portugués

Comenzó la publicación de Entrevistas a Expertos brasileños en la sección homónima de las colecciones impresas y virtuales de SIIC.

Los textos son presentados en portugués acompañados con la traducción puntual al castellano de aquellos términos de difícil interpretación.

SIIC promueve desde 1982 la familiarización con el portugués de los profesionales de lengua hispana.

Las revistas preferidas por los expertos

En el primer semestre de 2010 los directores de las diversas especialidades y áreas de SIIC seleccionaron 4 241 artículos editados por más de 1 300 publicaciones periódicas.

Los informes escogidos se incorporan a las colecciones de SIIC y de los diversos medios de difusión biomédica, tangibles y virtuales, actualizados por la institución. Las revistas *New England Journal of Medicine*, *Diabetes Care*, *JAMA*, *Salud(i)Ciencia*, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *Clinical Therapeutics*, *Atherosclerosis*, *BMJ*, *Lancet*, *Acta Paediatrica* e *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* se destacan entre las más consultadas.

Novedosos sistemas de gestión editorial

El departamento de Producción Editorial incorporó novedosos sistemas de gestión editorial basados en técnicas de la dinámica de trabajo grupal y aprendizaje por trabajo cooperativo.

La formación continua de los profesionales y técnicos que se desempeñan en SIIC garantiza la calidad gráfica y científica de las diversas producciones editoriales de la organización.

El boletín semanal para la prensa cumplió 12 años

La entrega semanal N° 582 del boletín *Selectas de Prensa* cumplió en agosto pasado 12 años de ininterrumpidos servicios ofrecidos a los medios de comunicación masivos de habla hispana y portuguesa.

El boletín o *newsletter* virtual para la prensa reúne una selección de informes científicos editados en *siicsalud* durante la semana anterior al día de despacho. La documentación provista se caracte-

teriza por su utilidad para la población llana, la variedad de fuentes biomédicas consultadas, la redacción en castellano por médicos especializados en escribir didácticamente, la precisión de los informes y la calidad científica de la información brindada, sin influencias de intereses ajenos a la comunicación objetiva.

Incremento de publicaciones para México

Durante el primer semestre de 2010 la Sociedad Iberoamericana de información científica editó un 30% más de obras destinadas a profesionales de México.

Las nuevas publicaciones integran en sus direcciones científicas a especialistas renombrados del país, convocados como evaluadores y selectores de los contenidos.

Reconocimiento oficial a SIIC El Ministerio de Salud de la Nación otorga auspicio a ACisE, RedCibe y ACisERA



A través de la Resolución Ministerial N° 1058, emitida el 22 de junio de 2010, el Ministerio de Salud de la Nación concedió el auspicio oficial al Programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE), al subprograma ACisERA para médicos residentes de la República Argentina y a la Red Científica Iberoamericana (RedCibe).

En sus considerandos la resolución manifiesta "que la importancia de los temas a tratar, así como la valoración de tipo científico cultural, promoviendo el conocimiento y mejorando el nivel y calidad de la salud de la población, mediante acciones de promoción y protección de la salud a través de información actualizada por Red (...) justifican el otorgamiento del auspicio solicitado." La citada resolución lleva la firma del Sr. ministro de Salud, Dr. Juan Luis Manzur.

La transdisciplina en la BB SIIC



La Biblioteca Biomédica (BB) SIIC incorporó durante el primer semestre de 2010 novedosas publicaciones que expresan concepciones no tradicionales en el ámbito de las ciencias de la salud.

Entre ellas se destaca *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* (JAIM), una publicación transdisciplinaria financiada por el Ministerio de Salud de la India. Se trata de una revista trimestral que define entre sus objetivos la investigación de la relación entre el ayurveda, la biomedicina y otras ciencias contemporáneas de la salud, con énfasis en la colaboración significativa para la promoción eficaz, segura y accesible a la salud de manera global.

Salud(i)Ciencia en los hospitales de Buenos Aires

En el marco de las actividades del programa ACisE para la provincia de Buenos Aires (Resolución N° 1505 del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires y Resolución N° 1058 del Ministerio de Salud de la Nación), la Fundación SIIC y la Dirección Provincial de Hospitales del Ministerio de Salud Pública de la provincia de Buenos Aires acordaron la distribución de la revista Salud(i)Ciencia –principal publicación del Programa ACisE– en los principales hospitales públicos de jurisdicción provincial asentados en las doce Regiones Sanitarias en las que se divide el territorio bonaerense. De esta forma, aproximadamente 50 hospitales provinciales recibirán la revista de manera periódica. Para mayor información, contactarse con la Dirección General de Hospitales, Calle 51, 1120 (1900), La Plata, tel.: (0221) 429-2725, o con Fundación SIIC, Avda. Belgrano 430, 6to. Piso, tel.: (011) 4342-4901, acise@siic.info.

En un año ACisERA triplicó el número de inscriptos

La evaluación semestral del programa ACisERA para médicos residentes, concurrentes y becarios de la Argentina arroja resultados que triplican los guarismos alcanzados para el mismo período del año pasado. Así es como, en la actualidad, más de 4 100 profesionales cuentan con su *nombre de usuario* asignado por el hospital donde se desempeñan o bien por la universidad pública de egreso, mientras que 1 600 completaron satisfactoriamente los requisitos de inscripción. Medicina Interna (18%), Pediatría (15%), Medicina Familiar (13%), Obstetricia y Ginecología (8%), son las especialidades que registran los mayores niveles de participación.

Todos los hospitales de salud mental



Al sumarse el Neuropsiquiátrico José T. Borda, la totalidad de los hospitales públicos especializados en salud mental se encuentran integrados al programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) y su capítulo específico dedicado a Residentes de la Argentina (ACisERA).

Para mayor información, contactarse con la Dirección de Docencia e Investigación del Hospital Borda, Ramón Carrillo 375, tel.: 4304-1264, o con la Fundación SIIC, Avda. Belgrano 430, 6to. Piso, tel.: 4343-5767, int. 104, acise@siic.info.

Primera Facultad de Odontología argentina en ACisE



De izq. a der.: Dr. Ricardo Miguel, secretario académico, FO, UNLP; Dra. María Isabel Medina, secretaria académica, UNLP; Rosa María Hermitte, presidenta FSIIC; Dra. Stella Maris Iriquin, vicedecana a cargo del Decanato, FO, UNLP; Rafael Bernal Castro, director general FSIIC.

Las secretarías universitarias, departamentos académicos y cátedras, biblioteca y grupos de investigación de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata podrán disponer de la información científica de ACisE e integrarse en la Red Científica Iberoamericana (RedCibe).

El acuerdo celebrado entre la Fundación SIIC y la Facultad fue rubricado el 30 de junio pasado en el aula magna de la institución académica ante un nutrido auditorio de profesionales y estudiantes. Los recién graduados y residentes dispondrán de ACisERA como programa específico para su capacitación científica. A su vez, a partir de septiembre de 2010, los centros asistenciales públicos odontológicos vinculados a esa casa de altos estudios platense podrán participar en el Programa a través de la unidad de coordinación de ACisE que funcionará en esa Facultad.

Para más información, contactarse con Facultad de Odontología de la UNLP, Secretaría Académica, al tel.: (0221) 423 6776/75.

ACisERA en la Ciudad de Buenos Aires

Residentes del Ramos Mejía participan del programa

El Comité de Docencia e Investigación (CODEI) del Hospital General de Agudos "Dr. José María Ramos Mejía" solicitó formalmente la incorporación de los profesionales residentes y concurrentes que han comenzado sus tareas de formación en agosto de 2010. De esta manera, 381 jóvenes médicos de las especialidades de cardiología, cirugía general, clínica médica, endocrinología, gastroenterología, infectología, neurología, pediatría, psiquiatría, terapia intensiva y tocoginecología, entre las fundamentales, se suman al programa ACisERA.

Más hospitales bonaerenses en ACisE

En el marco del convenio suscripto en 2008, la Dirección de la Región Sanitaria XI del Ministerio de Salud Pública de la provincia de Buenos Aires y la Fundación SIIC acordaron la incorporación a ACisE de 30 hospitales públicos radicados en los municipios de Berisso, Brandsen,

Cañuelas, Castelli, Chascomús, Dolores, Ensenada, General Belgrano, General Paz, La Plata, Magdalena, Monte, Pila, Presidente Perón, Punta Indio, San Vicente y Tordillo.

Más información: Dirección General Región Sanitaria XI, Calle 129 y 53, Ensenada, Buenos Aires, tel.: (0221) 482-0184/425-7167/425-9499.

ACisE y RedCibe en Río Negro

Los hospitales públicos referenciales de los departamentos de Chinchinales, Choele Choel, Cipolletti, El Bolsón, General Conesa, General Roca, Ingeniero Jacobacci, Río Colorado, San Carlos de Bariloche y Viedma participarán en el programa ACisE, ACisERA y RedCibe como consecuencia del acuerdo celebrado entre la Dirección General de Desarrollo de Recursos Humanos del Ministerio de Salud de la provincia de Río Negro y la Fundación SIIC.

Más información: Ministerio de Salud Pública de la provincia, Dirección General de Desarrollo de Recursos Humanos, trr.: (02920) 423073 o por correo electrónico: rhh@salud.rionegro.gov.ar.

La UBA y la Fundación SIIC amplían su acuerdo



La Fundación SIIC y la Universidad Nacional de Buenos Aires (UBA) acordaron la incorporación de los institutos y hospitales universitarios a la Red Científica Iberoamericana (RedCibe) del programa ACisE.

De esta manera, el Instituto Oncológico "Ángel H. Roffo", el Hospital de Clínicas "José de San Martín", el Instituto de Tisioneumonología "Raúl F. Vaccarezza" y el Instituto de Investigaciones Cardiológicas "Prof. Dr. Alberto Taquini", recibirán el próximo número de las revistas Salud(i)Ciencia y Medicina para y por Residentes (MPyP).

Coordinación con ministerios de Salud provinciales

Hospitales públicos departamentales se suman al Programa

Con motivo de los festejos por el Bicentenario y los treinta años de SIIC, y en el marco de las actividades promovidas por ACisE para nuestro país, setenta y cuatro nuevos centros asistenciales públicos se incorporaron en el último mes al Programa. La Fundación SIIC y los ministerios provinciales vinculados al Programa acordaron comenzar por la distribución de la revista Salud(i)Ciencia y la colección Medicina para y por Residentes en los hospitales referenciales de cada uno de los distritos. En la actualidad, 17 provincias argentinas participan de ACisE e integran la Red Científica Iberoamericana.

Más información: Fundación SIIC, Avda. Belgrano 430, 6to. Piso "D", tel.: (011) 4342-4901/ 4343-5767, acise@siic.info.

Propuesta de algoritmos de administración de terapia antiagregante en los síndromes coronarios agudos

Marcelo Trivi

Cronista Invitado de SIIC
 Director Científico, Trabajos Distinguidos Cardiología, Jefe de Cardiología Clínica,
 Instituto Cardiovascular de Buenos Aires; Argentina

El manejo de los síndromes coronarios agudos (SCA) es uno de los mayores desafíos de la Cardiología y aun de la Medicina Interna. Grandes progresos se han hecho en los últimos años en el conocimiento y en el tratamiento de estos trastornos.

Actualmente se clasifican en: SCA con elevación persistente del segmento ST (SCACEST), que reemplaza la clásica denominación de infarto agudo de miocardio (IAM) tipo Q, una definición que viene de la anatomía patológica pero con poca correlación clínica en la era de la intervención temprana, y SCA sin elevación persistente del ST (SCASEST) que engloba la angina inestable y el IAM no Q.¹

En ambas situaciones el mecanismo fisiopatológico es coincidente: la rotura de una placa aterosclerótica vulnerable con trombosis sobreagregada. Si la trombosis es oclusiva total, habitualmente se presenta un SCACEST; si es parcial, un SCASEST.

Esta definición se basa en el distinto manejo de ambos síndromes: en los SCACEST, tratamiento de reperfusión inmediato, ya sea con fibrinolíticos intravenosos o coronariografía de urgencia y angioplastia directa con *stent*, mientras que no se utilizan fibrinolíticos ni angioplastia directa en los SCASEST, salvo casos especiales.

El tratamiento antiagregante plaquetario tiene gran importancia para el manejo de los SCA. Ya sea para la angina inestable, el infarto tratado con fibrinolíticos y, más recientemente, la angioplastia directa con *stent*, el uso de antiagregantes, o mejor dicho, su combinación, tiene gran importancia en la evolución. Pero la aparición de nuevos antiagregantes con distinta farmacocinética hace necesario protocolizar su uso, de acuerdo con el tipo de SCA y el tratamiento elegido. Este es el propósito de esta actualización, donde de acuerdo con la información de estudios controlados, se busca elegir el mejor esquema antiagregante para cada situación clínica.

Las diferencias entre los antiagregantes

La aspirina debe utilizarse en todos los pacientes sin contraindicaciones absolutas. La dosis debe ser baja, de 100 a 160 mg diarios, sobre todo cuando se usa combinada con un segundo antiagregante, a fin de minimizar el riesgo de hemorragia. La aspirina bloquea una de las vías de la agregación plaquetaria, la de la ciclooxygenasa, pero la agregación sigue siendo posible por otras vías.

Una de ellas, es la vía del ADP, modulada por el receptor P2Y₁₂. Este receptor es bloqueado por las tienopiridinas, la ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel y además por el ticagrelor, aún no disponible para su uso.

El clopidogrel, ampliamente usado junto con la aspirina para evitar la trombosis del *stent* coronario, demostró su utilidad en los SCA, tratados o no con angioplastia, en el estudio CURE.² En ese trabajo se demostró el beneficio del agregado del clopidogrel a la aspirina en un gran número de pacientes, al reducir los eventos isquémicos, con algún exceso de hemorragias. No hubo reducción de la mortalidad pero sí del infarto. En los raros casos de necesidad de cirugía coronaria

(uno de cada diez) se recomienda esperar 5 días para la depuración del clopidogrel, dado que la inhibición es irreversible y es necesario que se repongan las plaquetas para evitar una mayor hemorragia quirúrgica.

El clopidogrel presenta una serie de problemas: a la irreversibilidad ya señalada, se une la resistencia al fármaco, que asociada a la resistencia a la aspirina parece responsable de al menos algunos de los eventos trombóticos que se observan con la combinación.

El prasugrel, de más reciente aparición, parece tener varias ventajas sobre el clopidogrel. Si bien comparte su metabolismo, tiene un comienzo de acción más rápido (30 minutos vs. 6 horas del clopidogrel) y una mayor y más consistente inhibición de la agregación plaquetaria. Fue ensayado con éxito frente al clopidogrel en el estudio TRITON, en el que logró una reducción de los eventos isquémicos, con leve aumento de las hemorragias, de manera similar a lo que había ocurrido en el estudio CURE con el clopidogrel frente a la aspirina.³ En un análisis *post hoc* se detectaron ciertos subgrupos de mayor riesgo hemorrágico, como los ancianos, las personas de bajo peso o los antecedentes cerebrovasculares, que hoy se consideran contraindicaciones para el prasugrel.

Estas diferencias permiten el uso de prasugrel en la sala de cateterismo, previo a la colocación del *stent*, cuando ya se conoce la anatomía coronaria. El clopidogrel, en cambio, puede administrarse tempranamente, sin conocer la anatomía coronaria. De esa manera se evita dar tienopiridinas en pacientes que requieran cirugía, que complican el acto operatorio al favorecer la hemorragia.⁴ Además, el prasugrel parece preferible al clopidogrel cuando hay resistencia a este último, algo que se puede sospechar en algunos casos, pero que todavía es difícil de demostrar en la práctica clínica.

Es importante destacar que hay poca experiencia en el cruzamiento de los tratamientos. Es más, hay pruebas de que esto podría ser riesgoso. Por lo tanto, hasta que haya más datos, se recomienda continuar el tratamiento con clopidogrel o prasugrel en la mayoría de los pacientes en quienes se inicia la terapia con uno de ellos.

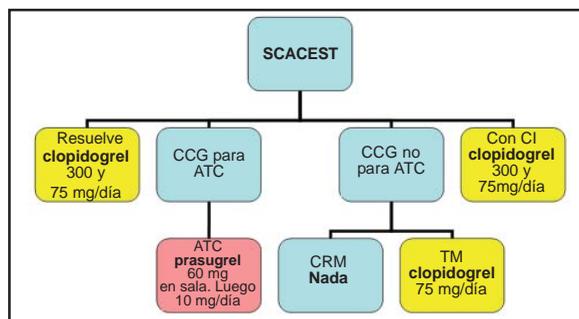


Figura 1. Algoritmo de uso de antiagregantes con SCACEST. Ver explicación en el texto. CCG: coronariografía; ATC: angioplastia; CRM: cirugía; TM: tratamiento médico.

Protocolo de uso de antiagregantes plaquetarios

Dadas las diferencias farmacocinéticas antes nombradas, y la costumbre de usar clopidogrel, la introducción del prasugrel crea el problema de adecuar los tratamientos a las características de los fármacos disponibles. En nuestro centro tuvimos la necesidad de diseñar un protocolo propio para evitar confusiones; el propósito de esta comunicación es compartirlo con la comunidad médica, a fin de lograr un mejor aprovechamiento de los diferentes fármacos disponibles. Se debe aclarar que estos algoritmos son aplicables sólo a centros de alta complejidad cardiovascular, con capacidad de realizar cateterismos e intervenciones de urgencia. Probablemente la

aparición del ticagrelor, de menor biometabolismo y vida media más corta, ensayado con éxito frente al clopidogrel en el estudio PLATO, haga revisar nuevamente esta propuesta.⁵ El ticagrelor no fue comparado aún con el prasugrel.

Protocolo de uso de antiagregantes en SCAEST

En el esquema de la Figura 1 se observan en color amarillo nuestras indicaciones para clopidogrel, en rosa las de prasugrel y en celeste cuando no se indican tienopiridinas. Todos los pacientes con SCA deben recibir una carga de aspirina de 300 mg (no de acción prolongada) y 100 mg diarios de mantenimiento de por vida. Los pacientes con indicación de fibrinolíticos, de tratamiento médico o con contraindicaciones para prasugrel, deben recibir además clopidogrel a la brevedad, con una carga única de 300 mg y mantenimiento con 75 mg diarios, preferentemente por 1 año. Puede utilizarse también doble dosis (600 mg de carga y 150 mg 1 semana, continuando el mantenimiento con 75 mg).

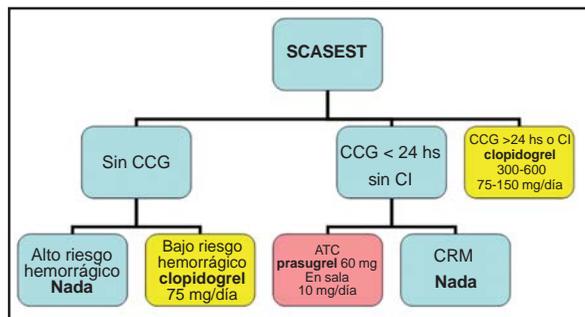


Figura 2. Algoritmo de uso de antiagregantes con SCAEST. Ver explicaciones en el texto. CCG: coronariografía; ATC: angioplastia; CRM: cirugía; TM: tratamiento médico.

Los pacientes en quienes se efectúa cateterismo de urgencia y tienen necesidad de ser intervenidos quirúrgicamente no deben recibir tienopiridinas. Aquellos (la mayoría) con indicación de angioplastia directa y sin contraindicaciones, deben recibir prasugrel, en una dosis de carga de 60 mg y mantenimiento de 10 mg diarios por 1 año. Debe destacarse que el clopidogrel se da en general fuera de la sala de cateterismo (sin conocer la anatomía coronaria) y el prasugrel, también en general, en la sala de cateterismo, luego de la coronariografía diagnóstica y previo al inicio de la angioplastia (con anatomía coronaria conocida).

Protocolo de uso de antiagregantes en el SCAEST

Es similar al anterior pero con algunas diferencias (Figura 2). En caso de optarse por tratamiento médico (sin coronariografía), la opción de agregar clopidogrel a la aspirina depende del riesgo hemorrágico del paciente. Si es bajo, es mejor agregar clopidogrel. Si se planea una coronariografía más allá de las 24 horas o hay contraindicaciones para prasugrel, es preferible indicar clopidogrel. Si se planea una coronariografía temprana dentro de las 24 horas, cada vez más en boga, es preferible no dar clopidogrel y usar prasugrel en caso de angioplastia, ya que la probabilidad de cirugía es mayor.

Conclusiones

Ante la aparición de nuevos antiagregantes plaquetarios para la implementación en síndromes coronarios agudos, se hace necesario el uso de protocolos específicos, tratando de utilizar mejor las ventajas de cada uno. El clopidogrel continúa vigente pero compite hoy con el prasugrel, más potente y de comienzo de acción más rápido. Si se evitan las contraindicaciones y se lo emplea exclusivamente ante la necesidad del implante de un *stent* coronario, el prasugrel presenta alguna ventaja sobre el clopidogrel como terapia adyuvante en los cuadros coronarios agudos.

Bibliografía

1. Consenso de Síndromes Coronarios Agudos. Rev Argent Cardiol 73(Supl.3):1-62, 2005.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 345(7):494-502, 2001.
3. Wiwiot SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 357:2001-15, 2007.
4. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? Eur Heart J 26:576-83, 2005.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horowitz J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey



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

Predição da hepatotoxicidade em pacientes submetidos ao tratamento para tuberculose

Liane De Castro

Cronista invitada de SIIC
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

Diversos medicamentos podem ser usados em combinação para o tratamento da tuberculose (TB), entre eles (*ellos*) a rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RIP) que são eficazes, porém (*sin embargo*) hepatotóxicos. A prevalência de tuberculose em pacientes infectados por HIV está entre 40% a 50%. Relatos da literatura científica indicam que os medicamentos antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo (*por el*) HIV são frequentemente associados à hepatotoxicidade. A ocorrência (*aparición*) desta, devido ao (al) tratamento da TB, é uma causa freqüente da interrupção da terapia tuberculostática, e pode ocasionalmente levar (*ocasionar*) a mudanças (*cambios*) no tratamento para esquemas menos potentes. O risco (*riesgo*) de hepatotoxicidade ao tratamento de TB poderia ser incrementado por alcoolismo, uso de drogas ilícitas, idade, expressão gênica individual, outras

doenças (*enfermedades*) sexualmente transmissíveis além (*además*) do HIV e as hepatites virais (HBV e HCV).

O objetivo desta investigação foi estimar o risco de hepatotoxicidade em pacientes, com ou sem infecção pelo HBV, recebendo tratamento para tuberculose e desenvolver uma regra (*regla*) preliminar de predição clínica.

Este trabalho fora delineado como um estudo observacional prospectivo com pacientes que estavam recebendo tratamento para Tuberculose no IPEC-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, entre 2003 e 2005. Foram elegíveis (*elegibles*) para este estudo pacientes com: 1) baciloscopia ou cultura realizada no IPEC confirmando diagnóstico de TB; 2) registro de resultado de sorologia (*serología*) para HBV no prontuário (*historial*) médico; 3) estar em tratamento no período de recrutamento; 4) consentimento por escrito. Foram excluídos os pacientes: 1) que trocaram (*cambiaron*) de diagnóstico durante o seguimento; 2) ausência de registro de pelo menos duas visitas ao médico; 3) gestação; 4) ausência de registro de sorologia para HIV no prontuário; 5) menores de 18 anos. A hepatotoxicidade foi definida pelo aumento da alanina transferase (ALT) maior ou igual a 90 U/L ou duas vezes maior o nível basal para os que já (*ya*) apresentavam ALT maior que 90 U/L. Foram estimados riscos relativos brutos e um modelo de riscos proporcionais de Cox foi ajustado (*fue ajustado*).

Foram analisados 154 pacientes que estavam em tratamento para Tuberculose. O tempo médio de seguimento foi de 187 dias. A prevalência de HIV foi de 40%. A idade variou entre 18 a 79 anos com média de 39.1. A prevalência de HBV foi de 4% (8.3% entre os infectados por HIV e 1% entre os não infectados por HIV). A prevalência de HCV foi de 6% (10% entre os infectados com HIV e 3% entre os não infectados por HIV). A incidência de hepatotoxicidade foi de 19.48%. As estimativas brutas de risco relativo demonstraram que indivíduos de pele branca (*piel blanca*) (RR 1.97), infecção pelo HIV (RR 2.71), múltiplos parceiros (*parejas*) sexuais (RR 3.39), tratamento com antirretroviral (RR 2.14) e tuberculose extrapulmonar ou disseminada (RR 2.35) foram possíveis preditores para hepatotoxicidade. Embora (*Aunque*) não estatisticamente significativo, a infecção pelo HBV (RR 2.74) e outras doenças sexualmente transmissíveis (RR 1.93), apresentaram um risco relativo elevado. O modelo de riscos proporcionais de Cox identificou os seguintes preditores para hepatotoxicidade: indivíduos de pele branca (RR 2.44), múltiplos parceiros sexuais (RR 3.20), ALT inicial elevada (RR

1.02) e tuberculose extrapulmonar ou disseminada (RR 2.42). A infecção ativa (*activa*) pelo HBV indicada pela detecção do HBsAg, demonstrou ser um preditor com baixa precisão (RR 2.91). Estas informações permitiram desenvolver uma pontuação e desenhar um nomograma para estimar a probabilidade de sobrevivência e o tempo mediano até a ocorrência de hepatotoxicidade para cada paciente. Um exemplo; o gráfico indica que um paciente de cor branca (*color blanca*), com múltiplos parceiros sexuais, com tuberculose disseminada, ALT inicial de 45 U/L e presença de HBsAg somam 225 pontos, o que indica um tempo estimado de 30 dias para a ocorrência de hepatotoxicidade ou uma probabilidade de 54% de ficar (*quedar*) livre de hepatotoxicidade até 30 dias tratamento. Probabilidades de sobrevivência também podem ser estimadas para 15, 60, 90 e 180 dias de tratamento.

Embora esta regra necessite de validação, estes achados (*hallazgos*) podem ser relevantes para a adequação da conduta terapêutica, visando o sucesso do tratamento, contribuindo com as ações (*las acciones*) de controle da tuberculose.

En Sudamérica, las cepas Beijing no amenazan el control de la tuberculosis

Viviana Ritacco

Cronista invitada de SIIC
Médica, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina

En 1995 se descubrió en la China un linaje particular del bacilo de la tuberculosis al que se denominó "Beijing", por el área geográfica que resultó ser el epicentro de su transmisión. Posteriormente se demostró que las cepas de este peculiar linaje de tuberculosis son extraordinariamente prósperas en países del lejano Oriente y de la Europa del Este (ex repúblicas soviéticas).

La situación es especialmente grave en estos últimos países porque las cepas Beijing que se están diseminando activamente allí son en su mayoría multirresistentes, es decir, insensibles a las drogas más eficaces y accesibles entre todas las que se emplean para el tratamiento de la tuberculosis. Un ejemplar tristemente célebre del linaje Beijing es la denominada cepa "W" que, a principios de la década de los '90 causó un devastador brote de tuberculosis multirresistente en el estado de Nueva York. La enfermedad producida por esta cepa se transmitió explosivamente entre pacientes con infección por HIV, en la gran mayoría de los casos tuvo un desenlace fatal a muy corto plazo y además se diseminó a otros estados de EE.UU.

Estudios experimentales en cultivos de células y en animales de laboratorio coinciden en indicar que las cepas de linaje Beijing serían más agresivas o virulentas que otras cepas de tuberculosis. También se hallaron pruebas de que las cepas del linaje Beijing (y las de otro linaje de tuberculosis llamado Haarlem) tendrían una ventaja selectiva sobre las demás cepas de tuberculosis, no sólo para transmitirse de un paciente a otro sino también para adquirir resistencia a drogas antituberculosas sin perder su habilidad para causar enfermedad.

Hasta hace poco tiempo, la información acerca del aporte de las cepas del linaje Beijing a la trasmisión de la tuberculosis en países de Sudamérica era escasa y fragmentaria. Los estudios más completos, realizados en Venezuela, Paraguay, Brasil y Perú, ya sugerían una escasa participación de las cepas Beijing en Sudamérica.

En el estudio multicéntrico que se describe en el presente trabajo, investigadores de once institutos sudamericanos y dos institutos europeos analizaron la frecuencia del linaje Beijing de tuberculosis en nuestro subcontinente, y en particular la asociación de este linaje con la tuberculosis resistente a drogas. A tal fin, investigadores de siete países sudamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay y Perú)

aportaron las cepas y/o los perfiles genéticos (*fingerprints*) de los bacilos recuperados de un total de 1 202 pacientes a los que se les diagnosticó tuberculosis entre 1997 y 2003.

En la base de datos latinoamericana de genotipos de *Mycobacterium tuberculosis*, con sede en el Instituto de Enfermedades Infecciosas ANLIS "Carlos G. Malbrán", de Buenos Aires, se compararon los perfiles genéticos mediante *finger-printing* RFLP 6110 de estas 1 202 cepas con los perfiles RFLP de 19 cepas Beijing "prototipo" previamente identificadas por investigadores del RIVM de Holanda. Con el auxilio de un programa de computación para el análisis de relaciones biológicas (BioNumerics, Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Bélgica), se observó que apenas 19 de las 1 202 cepas investigadas en el presente estudio pertenecían al linaje Beijing, hallazgo que fue confirmado mediante la aplicación de un segundo marcador genético denominado *spoligotyping*.

Con la excepción de dos adultos jóvenes que recientemente habían inmigrado desde Corea (uno establecido en Asunción del Paraguay y el otro en Buenos Aires, Argentina), los pacientes de nuestro estudio con tuberculosis causada por cepas Beijing eran nativos sudamericanos sin aparente origen asiático, contacto con extranjeros ni historia de viajes a ultramar.

Llamativamente, la mayoría de los pacientes sudamericanos nativos con tuberculosis causada por la cepa Beijing de nuestro estudio eran oriundos de Perú. Esto coincide con los hallazgos de dos grupos independientes de investigación europeos, los que describen la introducción en España de cepas del linaje Beijing a través de inmigrantes peruanos con tuberculosis.

A pesar del pequeño tamaño de la muestra, las cepas Beijing identificadas en nuestro estudio tenían patrones genéticos llamativamente diversos entre sí. La combinación de tan baja frecuencia y amplia diversidad sugiere que el linaje no es autóctono y que distintas cepas pudieron haber sido introducidas al continente en diferentes oportunidades. Se podría especular entonces que las cepas de tuberculosis del linaje Beijing habrían sido importadas a Perú, y eventualmente a otro u otros países andinos, en sucesivas olas migratorias desde países del lejano Oriente ocurridas a lo largo de los últimos 150 años.

A diferencia de lo que se describió en Europa del Este, en el presente estudio no se observó asociación significativa entre las cepas Beijing y la tuberculosis resistente a drogas. Esta falta de asociación con farmacoresistencia ilustra el modesto papel que desempeña el linaje Beijing en la epidemiología de la tuberculosis en nuestra población. De hecho, los brotes de tuberculosis multirresistente más graves, extensos y persistentes ocurridos en Sudamérica fueron causados por cepas que no pertenecen al linaje Beijing.

En síntesis, en este trabajo se demostró que: a) existe circulación autóctona de cepas del linaje Beijing en Sudamérica; b) la gran mayoría de los pacientes afectados por estas cepas son nativos sudamericanos sin aparente historia de viajes al exterior ni exposición a inmigrantes; c) Perú es el país de origen de la mayoría de los casos autóctonos; d) a diferencia de lo que sucede en otras regiones del mundo, en Sudamérica, la circulación de cepas del linaje Beijing no está asociada a resistencia a drogas antituberculosas. Se concluye que, hasta el presente, las cepas del linaje Beijing no representan una importante amenaza para el control de la tuberculosis en los países de Sudamérica.

Bibliografía recomendada

- Aita J, Barrera L, Reniero A, López B, Biglione J, Weisburd G, Rajmil J, C, Largacha C, Ritacco V. Transmisión hospitalaria de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente en Rosario, Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 56:48-50, 1996.
- Aristimuño L, Armengol R, Cebollada A, España M, Guilarte A, Lafoz C, Lezcano MA, Revillo MJ, Martín C, Ramírez C, Rastogi N, Rojas J, De Salas AV, Sola C, Samper S. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the first national survey of anti-tuberculosis drug resistance from Venezuela. *BMC Microbiol* 6:90, 2006.
- Bifani PJ, Plikaytis BB, Kapur V, Stockbauer K, Pan X, Lutfey ML, Moghazeh SL, Eisner W, Daniel TM, Kaplan MH, Crawford JT, Musser JM, Kreiswirth BN. Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. *JAMA* 275:452-457, 1996.
- Candia N, Lopez B, Zozio T, Carrivale M, Diaz C, Russomando G, de Romero NJ, Jara JC, Barrera L, Rastogi N, Ritacco V. First insight into *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity in Paraguay. *BMC Microbiol* 7:75, 2007.
- Chacón-Salinas R, Serafin-López J, Ramos-Payán R, Méndez-Aragón P, Hernández-Pando R, Van Soolingen D, Flores-Romo L, Estrada-Parra S, Estrada-García I. Differential pattern of cytokine expression by macrophages infected in vitro with different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes. *Clin Exp Immunol* 140:443-449, 2005.
- Codina G, Vidal R, Martín-Casabona N, Miravittles M, Martín C. Multidrug-resistant tuberculosis caused by 'W'-related strains in three immunocompetent foreign-born patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 3:82-84, 1999.
- ECA. European Concerted Action on New Generation Genetic Markers and Techniques for the Epidemiology and Control of Tuberculosis. Beijing/W genotype *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance. *Emerg Infect Dis* 12:736-743, 2006.
- García de Viedma D, Chaves F, Iñigo J. New route of importation of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype. *Emerg Infect Dis* 12:169-170, 2006.

- Glynn JR, Whiteley J, Bifani P, Kremer K, Van Soolingen D. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg Infect Dis* 8:843-849, 2002.
- Heersma HF, Kremer K, Van Embden JD. Computer analysis of IS6110 RFLP patterns of *Mycobacterium tuberculosis*. *Methods Mol Biol* 101:395-422, 1998.
- Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, van Agterveld M, Van Soolingen D, Kuijper S, Bunschoten A, Molhuizen H, Shaw R, Goyal M, Van Embden J. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 35:907-914, 1997.
- Kremer K, Glynn JR, Lillebaek T, Niemann S, Kurepina NE, Kreiswirth BN, Bifani PJ, van Soolingen D. Definition of Beijing/W lineage of *Mycobacterium tuberculosis* on the basis of genetic markers. *J Clin Microbiol* 42:4040-4049, 2004.
- Lazzarini LC, Huard RC, Boechat NL, Gomes HM, Oelemann MC, Kurepina N, Shashkina E, Mello FC, Gibson AL, Virginio MJ, Marsico AG, Butler WR, Kreiswirth BN, Suffys PN, Lapa E Silva JR, Ho JL. Discovery of a novel *Mycobacterium tuberculosis* lineage that is a major cause of tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol* 45:3891-3902, 2007.
- López B, Aguilar D, Orozco H, Burger M, Espitia C, Ritacco V, Barrera L, Kremer K, Hernandez-Pando R, Huygen K, van Soolingen D. A marked difference in pathogenesis and immune response induced by different *Mycobacterium tuberculosis* genotypes. *Clin Exp Immunol* 133:30-37, 2003.
- Manca C, Tsenova L, Freeman S, Barczak AK, Tovey M, Murray PJ, Barry C, Kaplan G. Hypervirulent *M. tuberculosis* W/Beijing strains upregulate type I IFNs and increase expression of negative regulators of the Jak-Stat pathway. *J Interferon Cytokine Res* 25:694-701, 2005.
- Olano J, López B, Reyes A, Lemos MP, Correa N, Del Portillo P, Barrera L, Robledo J, Ritacco V, Zambrano MM. Mutations in DNA repair genes are associated with the Haarlem lineage of *Mycobacterium tuberculosis* independently of their antibiotic resistance. *Tuberculosis (Edinb)* 87:502-508, 2007.
- Palmero D, Ritacco V, Ambroggi M, Marcela N, Barrera L, Capone L, Dambrosi A, di Lonardo M, Isola N, Poggi S, Vescovo M, Abbate E. Multidrug-resistant tuberculosis in HIV-negative patients, Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 9:965-969, 2003.
- Palmero D, Ritacco V, Ruano S, Ambroggi M, Cusmano L, Romano M, Bucci Z, Waisman J. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in transvestite sex workers, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* 9:1168-1170, 2005.
- Rad ME, Bifani P, Martin C, Kremer K, Samper S, Rauzier J, Kreiswirth B, Blazquez J, Jouan M, van Soolingen D, Gicquel B. Mutations in putative mutator genes of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing family. *Emerg Infect Dis* 9:838-845, 2003.



Producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

La pérdida de *chance*, un aspecto de la responsabilidad médica

Eduardo Daniel Napoli

Cronista invitado de SIIIC

Miembro de la Mesa Coordinadora de ACiSE, Médico Cirujano, Abogado. Jefe de Unidad Servicio Cirugía General y Secretario Comité de Docencia e Investigación, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires, Argentina

La responsabilidad médica es la obligación que tienen los profesionales que ejercen la medicina de responder por las consecuencias derivadas de su actuación profesional. Es una variante de la responsabilidad profesional, y entre las facetas que pueden considerarse en relación con ella, encontramos la que surge por la pérdida de *chance*.

El término *chance* admite diferentes acepciones: oportunidad, probabilidad, posibilidad, ocasión.

Todas implican un concepto convergente: la posibilidad de lograr algo beneficioso o evitar un perjuicio o daño. La forma en que se relacionan los aspectos médicos y legales proviene de la pérdida de la "posibilidad" de obtener un beneficio en una determinada enfermedad o condición por actos médicos realizados u omitidos. Es precisamente de la comisión u omisión de estos actos médicos de donde surge la responsabilidad jurídica.

En el caso concreto de la pérdida de *chance* el médico no es el causante de la enfermedad, daño o condición, pero con su acción u omisión afecta o podría afectar la evolución de la enfermedad, y esto determina su responsabilidad. La concepción de la pérdida de *chance* enfoca la responsabilidad médica desde otro ángulo y requiere racionalidad en su aplicación. Por una parte hay una enfermedad preexistente

en la cual el profesional puede no tener que ver. Esta enfermedad va a tener *per se* una determinada evolución y es en este sentido en que puede configurarse la figura legal de la pérdida de *chance*: surge de la actuación profesional la posibilidad de que se configure la figura jurídica al modificarse o no esta situación. La jurisprudencia determina que existe razonabilidad para que se tipifique la figura de pérdida de *chance* en situaciones tales como falta de diagnóstico oncológico oportuno, de tratamiento inicial adecuado en un paciente politraumatizado o de comunicación efectiva del diagnóstico de enfermedad neoplásica al médico tratante por parte del anatomopatólogo, entre otros casos.

Desde el punto de vista legal requiere que esta pérdida de *chance* sea probada objetiva y técnicamente. Corresponde al perito valorar los elementos de que dispone y determinar si se configura la figura jurídica típica. Luego de que haya sido probada esta situación dependerá del juez valorar económicamente su monto. Por ejemplo, si un paciente concurre con un determinado daño o incapacidad y el accionar médico genera una nueva situación más desfavorable, la indemnización deberá limitarse a lo correspondiente a la pérdida de la probable recuperación que hubiera logrado. El grado de certeza de esta nueva situación es difícil de establecer, y también es difícil su exacta valoración. El enfoque de la pérdida de *chance* también debe ser realizado desde el punto de vista indemnizatorio, ya que a todo daño probado le corresponde, si es reclamado, su reparación. Lo dificultoso de esta valoración es que se trata de acontecimientos de los cuales no puede establecerse con absoluta certeza si generaron o hubieran generado consecuencias dañosas y en qué magnitud. Al ser una situación que no se produjo realmente corresponde a la función pericial y judicial evaluar una situación hipotética. De este modo, a diferencia del caso en que debe valorarse un

daño realmente producido en el cual contamos con elementos mensurables y objetivos, en el caso de la pérdida de *chance* debe valorarse una proyección o representación de situación que en realidad no se produjo. De esta forma, la indemnización en los casos de pérdida de *chance* es menor que cuando se indemniza un determinado daño, ya que en este caso no se indemniza en forma integral sino que debe establecerse el monto correspondiente al eventual beneficio o posibilidad de beneficio que en realidad no se obtuvo.

Para determinar el grado de *chance* u oportunidad perdida debe valorarse estadísticamente según el mayor o menor grado de probabilidad de convertirse en un hecho cierto. La doctrina y la jurisprudencia exigen que el daño resarcible tenga el carácter de cierto y no de meramente eventual o hipotético. Y si bien la *chance* en sí misma es resarcible, debe ser apreciada judicialmente según el mayor o menor grado de probabilidad de convertirse en cierta. La probabilidad depende de un cálculo matemático, y aunque en la mayoría de los casos es imposible determinarlo con exactitud, de este valor depende si la *chance* es resarcible o no. Dentro de este contexto y desde que el derecho ha incursionado en la teoría de las probabilidades aportando un lenguaje preciso para describir la incertidumbre, los jueces y abogados aprecian intuitivamente los hechos inciertos y han desarrollado una percepción especial que les permite tomar decisiones en incertidumbre, como asimismo herramientas que permiten establecer criterios objetivos de decisión.

La *chance* es resarcible cuando implica una probabilidad suficiente de beneficio que resulta frustrado por el responsable. Puede ser valorada en sí misma aun prescindiendo del resultado final incierto en su intrínseco valor económico de probabilidad. Si bien lo que daría al daño el carácter de eventual sería la probabilidad de obtener beneficios o de evitar un perjuicio, hay, por otra parte, una circunstancia cierta: esa oportunidad se ha perdido por el hecho de un tercero. Si la probabilidad tuviera bastante fundamento la pérdida de ella debe indemnizarse. La indemnización deberá ser de la *chance* misma y será apreciada judicialmente según el mayor o menor grado de posibilidad de convertirse en cierta: el valor de la frustración estará dado por el grado de probabilidad. Toda *chance* es un interés legítimo, es decir protegido por la ley,

porque es una expectativa del titular de un patrimonio que como tal tiene certeza. En cambio, si la posibilidad se frustra, existe una lesión actual al interés legítimo que ella representa y que constituiría un derecho subjetivo potencial, el cual se convierte en una facultad de actuar para reclamar en justicia el valor económico de aquella esperanza.

Este es un análisis puramente jurídico y desde el punto de vista de la indemnización, en caso que corresponda. Desde el punto de vista médico cuesta ver este tema así enfocado porque el médico no evalúa sus actos desde un punto de vista matemático o indemnizatorio. Sin embargo, este escenario es el que se presenta al momento de una demanda.

Como conclusión, podemos ver que un profesional médico puede ser requerido judicialmente por actos cometidos u omitidos si determinan un resultado dañoso y se comprueba la relación de causalidad entre ellos. Pero además puede ser demandado por haber privado de la posibilidad de obtener un beneficio o mejorar una situación con su accionar. En este caso, el médico no es responsable del estado inicial pero sí del hecho que la posibilidad de mejorar no se haya producido.

El obrar profesional debe ser absolutamente diligente a fin de lograr el mejor resultado para el paciente, ya sea modificando situaciones negativas o brindando todas las posibilidades para que el resultado obtenido sea el mejor. De esta manera realizará un excelente acto médico, el paciente tendrá el máximo beneficio, cumplirá con todo lo requerido a su profesión desde el punto de vista médico, legal y ético, tendrá la satisfacción de haber dado lo mejor de sí en la atención del paciente y estará plenamente cubierto en el caso de ser reclamado judicialmente.

Bibliografía recomendada

- Pini MA, Lossetti O, Trezza F. Aspectos de responsabilidad médica civil (2ª parte). Pérdida de chance. Asociación de Médicos Municipales de la Ciudad de Buenos Aires. El mundo hospitalario 8(37), 2004.
Fallo: C.S.J.N., 4-12-86, Fallos 229-XX; C.N.Com., Sala B, 7-2-89, L.L. 1989-D-288)-
Highton EI, Gregorio CG, Alvarez GS. Cuantificación de daños personales. Publicidad de los precedentes y posibilidad de generar un baremo flexible a los fines de facilitar decisiones homogéneas y equilibradas. Revista de Derecho Privado y Comunitario 21, Derecho y economía, Rubinzal - Culzoni, Santa Fe, pp. 127-190, 1999.
Patitò JA. Medicina legal. Ediciones Centro Norte, 2000.

Evaluación de satisfacción de los programas para residentes y concurrentes en un hospital público

Nora Inés Castiglia

Cronista Invitada de SIIC
Miembro de la Comisión Académica Asesora de Médicos Residentes de ACiSE, Departamento Docencia e Investigación, Hospital Municipal "Bernardino Rivadavia", Buenos Aires, Argentina

E. Fernández Rostello

D. A. Gutiérrez

Nadie discute que al medir la satisfacción laboral se está analizando y comprobando la calidad de la organización y de sus servicios internos. Para esto es imprescindible entender las expectativas y los requerimientos de los profesionales residentes y concurrentes que dependen de nuestro departamento¹⁻³ mediante la optimización de los programas de formación y capacitación que la Dirección de Capacitación del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (GCBA) propone y los programas propios de cada Servicio.

El exceso de trabajo, el nivel de atención requerido para realizar el trabajo asistencial y las consecuencias graves a las que conducen los posibles errores (mala praxis), hacen que no siempre sea posible la concreción de todos los objetivos desarrollados en el programa de formación. Es por eso que los resultados de este trabajo permitirán establecer prioridades, objetivos y estándares y su corrección.⁴

Es por ello que esta investigación se realizó para: a) estimar la distribución de frecuencias del perfil de formación teórica, práctica asistencial, investigación y ética de los profesionales residentes y concurrentes; b) estimar el grado de satisfacción en diferentes áreas del programa de formación de esos profesionales; c) estimar el grado de satisfacción global del programa de formación y final de la residencia/concurrencia realizada por los profesionales.

Se incluyeron las encuestas autoadministradas realizadas a profesionales en ciencias de la salud pertenecientes a residencias, concurrencias y tecnicaturas, en el Hospital Bernardino Rivadavia, durante el período comprendido entre enero de 2006 y enero de 2007, que se encontraban realizando el último año de su formación y que aceptaron participar de este estudio (n = 56). El diseño aplicado fue de tipo corte transversal.

Los datos obtenidos a través de las encuestas entregadas por los profesionales fueron volcados en una base de datos (Microsoft Excel 97) y luego fueron analizados empleando los paquetes estadísticos (Medcalc 9.1 y VCCstat 2.0). Para todas las variables se estableció la distribución de frecuencias o porcentajes o ambos en relación con el total de casos. Para aquellas medidas en escala ordinal o superior, se computaron las siguientes estadísticas: número de casos, valor mínimo hallado, valor máximo hallado, media aritmética, desviación estándar. Se estimaron los intervalos de confianza del 95% (IC95%) de las variables en estudio. El nivel de significación se estableció en alfa (0.05).

Se analizaron las respuestas de 56 profesionales de la salud. Veinticuatro (42.9%) eran residentes, y el resto, concurrentes. Al momento de la reunión para la entrega de encuestas no se encontraba presente ningún profesional técnico.

El promedio de edad entre los encuestados fue 31 ± 3 (mínimo = 27, mediana = 30, máximo = 42). Treinta y tres (58.9%) eran de sexo femenino, y el resto, masculino. Sólo tres encuestados no completaron ese dato (5.4%). Residían en la Capital Federal 51 (91.1%) y el resto en provincia de Buenos Aires. El 91.1% de los encuestados eran argentinos ($n = 51$) y el resto de nacionalidad extranjera.

Treinta y cuatro (62.9%; IC95% 48.7-75.4%) encuestados consideraron que se cumplió su programa de formación desde el punto de vista teórico en más de un 70%; 42 (76.4%; IC95% 62.7-86.3%) participantes consideraron que se cumplió desde el punto de vista práctico asistencial en más de un 70% (Figura 1A).

En las áreas de investigación científica y ético legales 7/24 (29.2%; IC95% 12.6-51.1%) y 12/34 (35.3%; IC95% 20.3-53.5%) respondieron que se cumplió su programa de formación en más de un 70%, respectivamente (Figura 1B).

Con respecto al grado de satisfacción global del Programa de Formación, 27/55 (48.2%; IC95% 35.5-62.8%) profesionales encuestados lo calificaron bueno; 11/55 (19.6%; IC95% 10.9-33.4%) regular; 10/55 (17.9%; IC95% 9.5-31.4%) adecuado; 6/55 (10.7%; IC95% 4.1-22.2%) muy bueno, y sólo 1 respondió malo (1.8%; IC95% 0-9.7%).

Cuarenta y cinco (80.4%; IC95% 67.2-89.3%) encuestados asignaron una calificación de 7 o más puntos a su residencia/concurrencia.

En la población de residentes y concurrentes el 48.7% consideró que se cumplió con su Programa de Formación en el área teórica; 62.7% en el área práctico-asistencial; 12.6% en el área de investigación, y 20.3% en el área ético legal.

El grado de satisfacción más prevalente, según área fue: bueno en las áreas teórica (24%) y práctica asistencial (33%), malo o regular (19%) en el área de investigación, y adecuado en el área ético legal (19%). Globalmente, el grado de satisfacción más prevalente fue bueno (35.5%). El 67.2% asignaría un puntaje igual o superior a 7 a la formación recibida durante su residencia o concurrencia.

La residencia y concurrencia se caracteriza por tratarse de una capacitación en servicio; es considerada –sobre todo la primera– como el mejor sistema de formación de posgrado, pese a la cual no existen muchos trabajos en las residencias del GCBA sobre la calidad de la formación ni sobre la satisfacción de los profesionales al respecto.

Es necesario tener en cuenta que durante este período formativo es cuando se adquirirán los conocimientos, habilidades y hábitos, en todas sus vertientes (clínica, docente, investigadora y ética), que marcarán la actividad profesional en el futuro. Por lo tanto, la formación de los residentes y concurrentes es un constructo dado por la teórica, la práctica, la investigación y lo ético legal.

Sin dudas el aspecto más negativo de la encuesta fue el referido a formación en investigación clínica, dado que solamente el 17% de los encuestados refirió haber recibido una buena formación en este aspecto; los resultados son similares a los encontrados en la literatura.⁵⁻⁷

La formación investigadora y científica es fundamental en un buen médico, pues le permitirá ser crítico con la información que recibe y realizar sus propios avances en la medicina. Hay que recordar que el propósito fundamental de la investigación en la medicina clínica es generar conocimientos que permitan contribuir a la mejor comprensión y utilización de los recursos propios de la disciplina, su perfil asistencial, así como influir en el entorno biológico, psicológico y social en relación con el fenómeno salud-enfermedad. No podemos permitir que los profesionales sanitarios que formamos sean sólo unos buenos técnicos receptores de lo que otros profesionales investigan. La mentalidad crítica e investigadora es un aspecto fundamental en la mejora de la asistencia clínica diaria, pues

permite al médico investigar los problemas que encuentra en la cabecera del enfermo para dar soluciones y no tener que esperar de forma pasiva a que le llegue la solución. Además, dicha mentalidad le permitirá discernir los avances médicos importantes entre la avalancha de información científica a la que estamos sometidos hoy día.

Sin embargo, esta actividad investigadora ha estado siempre en un segundo plano en la formación de los residentes, no sólo en nuestro hospital sino, en general, en la mayoría de las residencias.

¿Se pueden modificar estos resultados? Sin duda creemos que sí. En el último año implementamos dos cursos de Metodología de la Investigación, con obligatoriedad para los residentes y concurrentes del primer año de presentar y aprobar un proyecto de investigación para poder promover el año, ayudándolos permanentemente con tutorías hasta su finalización.

La exigencia para los años superiores es que cada proyecto se finalice como trabajo de investigación y presenten un nuevo proyecto para el año siguiente, siempre realizado bajo supervisión continua de un especialista en metodología de la investigación y estadística.

El segundo punto a tratar es lo referente a la formación ética. La Bioética ha despertado una gran motivación en la esfera educacional de Ciencias Médicas, ya que trata aspectos relativos a la conducta de los seres humanos ante la naturaleza y la vida humana.

Como norma general, la conducta terapéutica del médico debe ser proporcionada, vale decir que los beneficios esperados para un paciente con un determinado diagnóstico y pronóstico, tienen que guardar proporción con el esfuerzo terapéutico, los sufrimientos del paciente, los costos de toda índole involucrados y los riesgos asumidos.

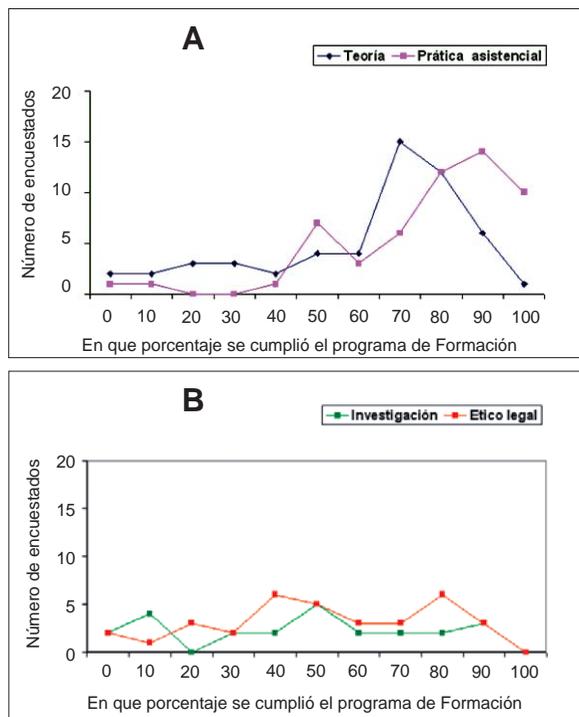


Figura 1. Porcentaje en que se cumplió el Programa de Formación en las diferentes áreas.

Por esta razón, la proporcionalidad en la acción médica es una exigencia no sólo técnica sino también ética, ya que no es lícito llevar a cabo acciones diagnósticas o terapéuticas desmedidas. Por otra parte, la conducta médica desproporcionada, que es aquella de la que no se puede esperar un beneficio cierto para el enfermo, es técnicamente incorrecta y éticamente reprobable. Conviene tener en cuenta, además, que las medidas terapéuticas pueden ser proporcionadas o no atendiendo al juicio que el médico se forme sobre la situa-

ción estrictamente personal del paciente, para lo cual debe considerar, además de las razones científicas, técnicas y económicas, el estado espiritual del paciente, sus relaciones familiares, sus proyectos y, sobre todo, su expresa voluntad cuando ella es manifestada con plena lucidez y libertad. Esto exige un esfuerzo de discernimiento muy delicado del equipo tratante, en general, y del médico, en particular.

No debemos contentarnos con que su formación con respecto a este punto sea adecuada, sino que consideramos este aspecto al mismo nivel que la información teórica o práctica por las consecuencias que tienen las decisiones éticas de los médicos para con sus pacientes.

A tal fin implementamos como pasos iniciales para un cambio más profundo la realización de una serie de conferencias de Bioética en la Jornada de Residentes, en la Jornada Científica del hospital, y la relación directa del Comité del Bioética del hospital con todas las residencias, ya que los problemas a tratar, si bien se trata de un campo en común, presentan particularidades para cada especialidad.

La evaluación de las actividades teóricas y prácticas, si bien dejan un resultado mucho más favorable, no se encuentran en los niveles óptimos a los cuales esperamos llegar.

Si diferenciáramos las residencias y concurrencias integradas a las residencias, con las concurrencias a tiempo parcial (que no fue el objetivo del trabajo) los resultados son distin-

tos, ya que mejoran sensiblemente ambos rubros en el primer grupo, quedando una pregunta sin contestar, "si realmente podemos formar correctamente a un profesional con un horario tan reducido", como son las concurrencias a tiempo parcial.

El haber realizado esta encuesta nos obliga a tener respuestas concretas a las dificultades que encuentran nuestros residentes para una buena formación, creemos que los cambios que proponemos probablemente modifiquen significativamente estos resultados.

Bibliografía

1. OPS/OMS. Evaluación y mejora del desempeño de los sistemas de salud en la Región de las Américas, Washington, 2001.
2. Listovsky G. Las residencias del equipo de salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Lineamientos estratégicos para la gestión. Las Residencias del Equipo de Salud. Desafíos en el contexto actual. Memoria de las Jornadas, pág. 131, 2002.
3. Brailovsky C. Educación médica, evaluación de las competencias. En aporte para un cambio curricular en Argentina 2001 (Buenos Aires, Argentina, Organización Panamericana de la Salud), 2001.
4. Reed DA, Levine RB et al. Effect of residency duty-hour limits: views of key clinical faculty. Arch Intern Med 167(14):1487-92, 2007.
5. Ríos Zambudio A et al. Formación investigadora durante la residencia MIR:



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

Modelação e simulação das transições hemodinâmicas durante o nascimento

Carla Sá-Couto

Cronista invitada de SIIC
Coordenador, Investigador, Centro de Simulação Biomédica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Os cuidados críticos perinatais estão associados a exigências e desafios clínicos específicos. Estes casos ocorrem em número reduzido e são muitas das vezes resolvidos pelo (*por el*) especialista responsável. A combinação destes dois factores dificulta o ensino (*enseñanza*) e o treino (*entrenamiento*) adequado destas situações críticas. Noutras (*En otras*) áreas da medicina, o uso de simuladores realistas provou (*probó*) contribuir para o treino de profissionais de saúde e para a segurança (*seguridad*) dos pacientes.¹

Em neonatologia, os objectivos clínicos com relevância pedagógica incluem o reconhecimento de sinais (*signos*) ou sintomas associados a cardiopatias congénitas manifestadas logo após (*luego*) o nascimento, como é o caso da hipertensão pulmonar persistente, a persistência do canal arterial, entre outras.

Este trabalho apresenta uma componente essencial de um simulador perinatal, designadamente um motor de simulação que recria (*recria*) as transições hemodinâmicas normais entre o período fetal (feto de termo [*a término*]) e o período neonatal inicial (24 horas após o nascimento). É esperado que este motor de simulação seja (*sea*) capaz de simular pressões e fluxos (*flujos*) sanguíneos realistas, nas várias partes da circulação, no período fetal, durante a transição ao nascimento, e no período neonatal.

O motor de simulação proposto consiste num (*en un*) modelo hemodinâmico fetal combinado com um script que controla tempo e eventos.²

O modelo hemodinâmico baseia-se (*se basa*) numa adaptação de um modelo previamente publicado da circulação neonatal,^{3,4} que incluiu estruturas como as quatro câmaras cardíacas, a circulação pulmonar e a circulação sistémica. Para reflectir (*reflejar*) os aspectos únicos da circulação fetal, foram adicionadas as seguintes características: canal arterial, foramen ovale, e a circulação placentar. O modelo fetal é constituído por duas grandes partes: o coração e sete (*siete*) compartimentos vasculares. Os valores numéricos necessários para

os parâmetros do modelo foram obtidos (*obtenidos*) directamente da literatura científica.⁵⁻¹⁴

O script despoleta (*desencadena*) eventos através da variação de quatro parâmetros do modelo fetal: a pressão intra-torácica, a resistência pulmonar, a resistência sistémica e a resistência do canal arterial. Os eventos principais incluídos no script são o início da respiração logo após o nascimento, o corte do cordão umbilical ao 1º minuto de vida, e a fase transitória nas primeiras 24 horas após o nascimento.

Para avaliar (*evaluar*) o realismo do motor de simulação, muitas variáveis hemodinâmicas simuladas (fluxos e pressões sanguíneas em várias partes da circulação, e o débito cardíaco combinado) foram (*han sido*) comparadas a dados experimentais independentes, provenientes da literatura científica.¹⁵⁻²¹ Devido à escassez de dados experimentais em humanos, alguns dos dados (*datos*) usados foram extraídos de experiências em animais.

A avaliação (*evaluación*) do motor de simulação foi efectuada em três fases, consideradas relevantes do ponto de vista fisiológico: feto de termo, ventilação e corte do cordão umbilical, e evolução nas primeiras 24 horas de vida. Os resultados de simulação estão, na generalidade, a menos de um desvio-padrão da média dos dados experimentais recolhidos (*recolectados*), indicando que o modelo é capaz de correctamente representar a hemodinâmica fetal e a sua evolução nas primeiras 24 horas de vida extra-uterina. A simulação da evolução das pressões e fluxos sanguíneos, desde o período fetal (feto de termo) até 24 horas após o nascimento, oferece uma visualização única destes (*de estos*) fenómenos, com um grande potencial educativo.

Devido ao desenho do modelo, a manipulação de parâmetros ou a inclusão de novas variáveis é imediata e permite a simulação de cenários (*escenarios*) críticos com interesse pedagógico. Por exemplo, um aumento da resistência pulmonar periférica poderá ser usado para reproduzir a hipertensão pulmonar persistente. Do mesmo modo, combinando um decréscimo deste parâmetro com uma persistência do canal arterial permitirá simular uma shunt esquerda-direita com consequências clinicamente relevantes como a sobrecarga do ventrículo esquerdo e a hipotensão sistémica.

É esperada a expansão deste modelo com outros, nomeadamente (*nombradamente*) com um modelo de transporte de gases pois (*ya que*) permitirá a simulação de outras variáveis

com um grande interesse pedagógico, como a saturação de oxigênio e o valor do pH no sangue. O impacto educativo será ainda (*aún*) maior com a inclusão do controle natural (baroreflexo e quimiorreflexo) ou de cardiopatias congénitas.

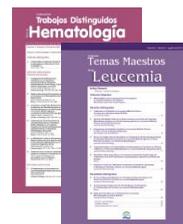
As aplicações educativas que podemos antecipar (*anticipar*) para este motor de simulação incluem (*incluir*) o desenvolvimento de um software interactivo ou de simuladores interactivos de tamanho real.

Bibliografía

- Gordon JA, Wilkerson WM, Shaffer DW, Armstrong EG. «Practicing» medicine without risk: students' and educators' responses to high-fidelity patient simulation. *Acad Med* 76(5):469-72, 2001.
- Van Meurs WL, Good ML, Lampotang S. Functional anatomy of full-scale patient simulators. *J Clin Monit* 13:317-324, 1997.
- Sá Couto CD, Van Meurs WL, Goodwin JA, Andriessen P. A model for educational simulation of neonatal cardiovascular pathophysiology. *Simul Healthc* 1:4-9, 2006.
- Zijlmans M, Sá-Couto CD, Van Meurs WL, Goodwin JA, Andriessen P. Corrected and improved model for educational simulation of neonatal cardiovascular pathophysiology. *Simul Healthc* 4:49-53, 2009.
- Ménigault E, Vieyres P, Lepoivre B, Durand A, Pourcelot L, Berson M. Fetal heart modelling based on a pressure-volume relationship. *Med Biol Eng Comput* 35:715-721, 1997.
- Pennati G, Bellotti M, Fumero R. Mathematical modeling of the human foetal cardiovascular system based on Doppler ultrasound data. *Med Eng Phys* 19:327-335, 1997.
- Huikeshoven F, Coleman TG, Jongsma HW. Mathematical model of the fetal cardiovascular system: the uncontrolled case. *Am J Physiol* 239:R317-R325, 1980.
- Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation* 103:1662-1668, 2001.
- Cunningham G, Leveno K, MacDonald P, Gilstrap L III, Gant N, Hankins G, Clark S. The morphological and functional development of the fetus. In: Cunningham G, Leveno K, MacDonald P, Gilstrap III L, Gant N, Hankins G, Clark S (eds.). *Williams Obstetrics*, 20th Ed. Appleton & Lange, CT, pp. 151-190, 1996.
- Huikeshoven FJ, Hope ID, Power GG, Gilbert RD, Longo LD. Mathematical model of fetal circulation and oxygen delivery. *Am J Physiol* 249:R192-R202, 1985.
- Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation* 94:1068-1073, 1996.
- Assali NS, Morris JA, Beck R. Cardiovascular hemodynamics in the fetal lamb before and after lung expansion. *Am J Physiol* 208:122-129, 1965.
- Vilos GA, Liggins GC. Intrathoracic pressures in fetal sheep. *J Dev Physiol* 4:247-256, 1982.
- Hooper SB, Wallace MJ. Role of the physicochemical environment in lung development. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33:273-279, 2006.
- Teitel DF, Iwamoto HS, Rudolph AM. Effects of birth-related events on central blood flow patterns. *Pediatr Res* 22:557-566, 1987.
- Anderson DF, Bissonnette JM, Faber JJ, Thornburg KL. Central shunt flows and pressures in the mature fetal lamb. *Am J Physiol* 241:H60-H66, 1981.
- Agata Y, Hiraishi S, Oguchi K, Misawa H, Horiguchi Y, Fujino N, Yashiro K, Shimada N. Changes in left ventricular output from fetal to early neonatal life. *J Pediatr* 119:441-445, 1991.
- Harada K, Shiota T, Takahashi Y, Tamura M, Takada G. Changes in the volume and performance of the left ventricle in the early neonatal period. *Early Hum Dev* 39:201-209, 1994.
- Moss AJ, Emmanouilides GC, Adams FH, Chuang K. Response of ductus arteriosus and pulmonary and systemic arterial pressure to changes in oxygen environment in newborn infants. *Pediatrics* 33:937-944, 1964.
- Emmanouilides GC, Moss AJ, Monset-Couchard M, Marcano BA, Rzeznick B. Cardiac output in newborn infants. *Biol Neonate* 15:186-197, 1970.
- Emmanouilides GC, Moss AJ, Duffie ER Jr, Adams FH. Pulmonary arterial pressure changes in human newborn infants from birth to 3 days of age. *J Pediatr* 65:327-333, 1964.



Santiago Pavlovsky, prestigioso investigador y especialista reconocido en el país y en el mundo entero, director científico de la Fundación Argentina contra la Leucemia (FUNDALEU) y miembro asesor del Internacional Network for Cancer Treatment and Research (Bélgica) falleció el pasado 20 de septiembre a los 69 años. La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) lamenta profundamente su desaparición física. Con SIIC el vínculo fue siempre tan estrecho como prolífico: miembro del Consejo Editorial de Salud(i)Ciencia, del Programa de Educación Médica Continua de SIIC (PEMC-SIIC) y del Comité de Expertos de Oncología desde sus inicios. Fue autor de innumerables artículos originales escritos especialmente para Salud(i)Ciencia, entre otras publicaciones de nuestra editorial. Ha sido director científico de Trabajos Distinguidos Serie Hematología desde 2009 y Temas Maestros Serie Leucemia, lanzada este 2010. Su último trabajo escrito especialmente para SIIC, "Evaluación clínica, Pronóstico y Terapéutica del Linfoma de Hodgkin del Adulto" se incluye en esta edición especial de Salud(i)Ciencia (ver página 755). El recuerdo de su trayectoria, capacidad, rectitud y compromiso con la medicina y la salud argentina y mundial quedarán eternamente esculpidos en la historia de SIIC y, por supuesto, en la medicina nacional a la que tanto contribuyó a enaltecer.



Enfermedad cardiovascular y renal: dos caminos para una misma afección

Cardiovascular and renal disease: two paths of the same condition



Daniel Piskorz, Columnista Experto de SIIC
Director, Centro de Investigaciones Cardiovasculares del Sanatorio Británico de Rosario, Rosario, Argentina

Abstract

The assessment of renal function provides important information about the cardiovascular prognosis of patients. The hyperactivity of the neurohumoral system, inflammation and lipid peroxidation are phenomena that precede the development of atherosclerosis and arteriosclerosis. They also affect the entire arterial tree, so similar processes as those observed in the coronary arteries are expected in renal arteries and renal glomeruli. Patients with elevated serum creatinine, reduced creatinine clearance or increased albuminuria have a higher incidence of myocardial infarction, stroke and mortality from cardiovascular causes, and it has been established that the relationship between these biological parameters and serious events is both continuous and positive. For these reasons, cardiac remodeling, atherosclerotic coronary artery disease, and nephrosclerosis can be detected concurrently in patients, and recognize similar pathogenic mechanisms. Against a background of genetic susceptibility and associated environmental factors a state of neurohumoral hyperactivity with local and systemic inflammatory response and loss of insulin sensitivity develops, and this generates hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes, and finally cardiovascular and renal disease, subclinical at first and then clinically evident.

Key words: atherosclerosis, renal disease, coronary disease, pathogeny, epidemiology

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

Resumen

La valoración de la función renal brinda importante información acerca del pronóstico cardiovascular de los pacientes. La hiperactividad del sistema neurohumoral, la inflamación y la peroxidación lipídica son fenómenos que preceden a la aparición de aterosclerosis y arteriosclerosis, y que afectan la totalidad del árbol arterial, por lo que en la medida en que se enferman las arterias coronarias son esperables procesos similares en arterias renales y glomérulos. Los pacientes con niveles elevados de creatinina sérica, *clearance* de creatinina reducido o microalbuminuria aumentada presentan mayor incidencia de infarto de miocardio, ataques cerebrales y mortalidad por causa cardiovascular, y se ha establecido que la relación entre estas variables biológicas y los eventos críticos es continua y positiva. Por lo expuesto, el remodelado cardíaco, la coronariopatía aterosclerótica y la arterio- nefrosclerosis puedan detectarse en forma concurrente en los pacientes, y reconocer similares mecanismos etiopatogénicos. En un contexto de susceptibilidad genética, asociada a factores ambientales, se desarrolla un estado de hiperactividad neurohumoral, con respuesta inflamatoria local y sistémica y pérdida de la sensibilidad a la insulina; esto genera hipertensión arterial, dislipidemias y diabetes tipo 2, y finalmente enfermedad cardiovascular y renal, primero subclínica y luego clínicamente evidente.

Palabras clave: aterosclerosis, enfermedad renal, enfermedad coronaria, patogenia, epidemiología

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares y renales son muy prevalentes, y el continuo incremento en la expectativa de vida de la población sugiere que su frecuencia se incrementará en el futuro. La enfermedad renal terminal, la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca están fuertemente relacionadas, y en los párrafos siguientes se intentará esclarecer estas conexiones.

Fisiopatogenia

La activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la elevación de citoquinas proin-

flamatorias y la peroxidación lipídica contribuyen al inicio y a la progresión de la enfermedad aterosclerótica y a la ruptura de las placas de ateroma.¹ El SRAA impacta sobre el equilibrio fibrinolítico, la función endotelial, la inflamación y, finalmente, sobre la inestabilidad de la placa.²⁻⁴ Existen fuertes datos científicos de que la enzima secretora de la fosfolipasa A2 (sPLA₂) podría no sólo ser un marcador específico de inflamación, sino un nexo fundamental entre un SRAA activado y la peroxidación lipídica.⁵⁻⁶ En las arterias humanas sanas la enzima sPLA₂ se encuentra fundamentalmente en las células musculares lisas vasculares; pero en las arterias con placas lipídicas se puede detectar dentro de su *core* lipídico, en las regiones ricas en macrófagos, y en la matriz extracelular de la íntima lesionada, y relacionada espacialmente con las fibras colágenas, siendo regulada en forma ascendente por citoquinas presentes en las lesiones ateroscleróticas, como interleuquina 1 beta o el factor de necrosis tumoral alfa. La angiotensina 2, que actúa sobre el receptor tipo 1 de angiotensina 2,

Recepción: 5/6/2010 - Aprobación: 1/8/2010

Primera edición, www.siic.com: 3/8/2010

Enviar correspondencia a: Daniel Piskorz, Centro de Investigaciones Cardiovasculares del Sanatorio Británico de Rosario, 2000, Rosario, Argentina
danielpiskorz@ciudad.com.ar

aumenta la peroxidación lipídica por una vía dependiente de la sPLA₂ en sujetos con enfermedad coronaria.⁷

Por otra parte, existe considerable información que sugiere que la angiotensina 2 modula la acción de la insulina a través de la inhibición de la vía del fosfatidil inositol (PI3), estimulando la vía de las MAP quinasas.⁸ Adicionalmente, la insulina se asocia al incremento de la NADPH oxidasa y de las especies reactivas de oxígeno, éste es un mecanismo de daño vascular potencial en personas con SRAA activado.⁹⁻¹⁰ Por otra parte, el efecto vasoconstrictor del SRAA disminuye el flujo a los tejidos del músculo esquelético y esto disminuye la sensibilidad a la insulina.¹¹

La hemodinamia renal es regulada, entre otras variables, por una vía de señalización mediada por un receptor adrenérgico alfa 1, y la estimulación simultánea de estos receptores y los alfa 2 puede aumentar la reabsorción de sodio; por otra parte, la activación de los receptores beta 1 puede estimular la liberación de renina desde las células yuxtglomerulares. En pacientes con enfermedad renal crónica se observa hiperactividad del sistema nervioso simpático, aun en aquellos con insuficiencia renal en estadio 3.¹²⁻¹⁶

La renalasa es una aminooxidasa con cuatro isoformas, de las cuales la h-renalasa1 parece ser la más importante en los seres humanos, es secretada al torrente sanguíneo por los riñones, mientras que las otras isoformas parecen tener sólo funciones paracrinas; sin embargo, otros órganos, como el corazón, el hígado y los músculos esqueléticos expresan renalasa, aunque no se demostró que en estos casos alcance la circulación. La renalasa parece ser segregada como una proenzima, que es activada por las catecolaminas, cuya su función es precisamente degradarlas, aunque no se puede descartar entre sus funciones la metabolización de otros sustratos. Se demostró que renalasa mejora la función ventricular, disminuye las presiones de llenado ventricular izquierdo, y reduce el tono vascular periférico. Los pacientes con enfermedad renal terminal o enfermedad renal crónica, y los animales de experimentación sometidos a nefrectomía parcial expresan menores concentraciones de renalasa. Por lo expuesto, es posible que la h-renalasa1 sea el nexo de la hiperactividad simpática observada en pacientes con insuficiencia renal. Lo cierto es que este déficit de h-renalasa1 se asocia a hipertensión arterial, a hipertrofia ventricular izquierda, a mayor susceptibilidad al daño miocárdico por isquemia y a inducción de arritmias ventriculares.¹⁷⁻¹⁹

Los receptores tisulares para la vitamina D se hayan extensamente expresados en el cuerpo humano, fueron detectados incluso en el corazón y las arterias, tanto en las células endoteliales como en las musculares lisas; es por ello que en los casos de deterioro de la función renal, cuando declinan los niveles de vitamina D activada, más allá del hiperparatiroidismo y la hiperfosfatemia, pueden ser detectarse otros fenómenos. Estudios epidemiológicos en pacientes con insuficiencia renal de grado 3 mostraron una excesiva calcificación de la íntima-media de las coronarias, lo que se asocia con aterosclerosis, formación de placas de ateroma, con ruptura de éstas y oclusión trombótica; y se pudo observar una buena correlación entre la magnitud de las calcificaciones coronarias valoradas por imágenes y la incidencia de eventos clínicos. Por otra parte, la calcificación de la media arterial se asocia a proliferación de las células musculares lisas y pérdida de la elasticidad arterial. Al mismo tiempo, una actividad reducida de la vitamina D aumenta la expresión de renina y los niveles séricos de renina, del péptido natriurético atrial y de la angiotensina 2; esto demostró generar hipertensión arterial e hipertrofia de los miocitos en modelos con ratones. En

consonancia con lo expresado previamente, se demostró que aun en pacientes sin enfermedad renal, niveles de 25(OH) vitamina D inferiores a 44.5 nmol/l se asocian a un incremento en la mortalidad por todas las causas.²⁰⁻²⁴

Una discusión muy interesante se planteó en los últimos años acerca del papel de la inflamación en la génesis de la aterosclerosis. El concepto clásico es que factores genéticos asociados al estilo de vida, condiciones sistémicas y factores locales (estrés por cizallamiento, patentes de flujo, diámetro de los vasos, estructura de las paredes arteriales, estenosis arterial, etc.) generaban un estado inflamatorio local y sistémico. Sin embargo, en los últimos años se planteó que este estado inflamatorio podría preceder y de hecho ser la causa de los factores de riesgo cardiovascular y renal y de los eventos aterotrombóticos.

El SRAA puede tener efecto no sólo sobre la homeostasis de la presión arterial, generando vasoconstricción periférica, retención de sodio y agua y biorretroalimentación positiva con el sistema nervioso simpático, sino que además puede interferir sobre la estructura y la función tisular, modificando la progresión de la enfermedad y produciendo aterogénesis, glomeruloesclerosis e hipertrofia ventricular izquierda, independientemente de las modificaciones hemodinámicas que determina. La hiperactividad neurohumoral que se puede observar en determinadas personas jóvenes, y que podría ser el inicio tanto de la aterosclerosis como de la arteriosclerosis, se justificaría por la presencia de características genéticas específicas interactuando con factores medioambientales. En este contexto, la elevación de los niveles de angiotensina II, incrementa a nivel glomerular el estrés mecánico, el estrés oxidativo, la producción de citoquinas inflamatorias y la infiltración de macrófagos, y todo ello genera mayor pérdida de nefronas con mayor hiperactividad del SRAA.

Al mismo tiempo, la reducción en el número de nefronas activas aumenta la presión glomerular y la presión arterial, con hipertrofia glomerular; todo ello induce vías de producción de angiotensina II tisular a partir de células mesangiales y el endotelio vascular, y tanto esta producción local como la sistémica de angiotensina II lleva a la glomeruloesclerosis.²⁵⁻²⁶ En un estudio en que se colocaron catéteres en el ventrículo izquierdo, la raíz aórtica y el seno coronario con el objeto de determinar las concentraciones locales de péptido natriurético atrial tipo B, aldosterona y enzima convertidora de angiotensina, se pudo observar que las concentraciones de esta última no eran diferentes en personas hipertensas y no hipertensas en ninguno de los tres niveles, lo que sugiere que la enzima convertidora de angiotensina no se produce a nivel cardíaco en ninguno de los dos grupos. Sin embargo, los pacientes hipertensos presentaron significativamente mayores concentraciones de aldosterona a nivel del ventrículo izquierdo y del seno coronario, pero no en la raíz de la aorta, y esto indicaría la producción local de aldosterona a nivel cardíaco; por lo tanto, los pacientes hipertensos estarían siendo sometidos a los efectos deletéreos del SRAA tanto sistémico como tisular.²⁷

Finalmente, son conocidos los efectos vasoconstrictores de la angiotensina 2 por estimulación directa de receptores AT₂, por liberación de endotelina y norepinefrina y por disminución de la producción de óxido nítrico e incremento de los peroxinitritos.²⁸ Por ello, la angiotensina II tiene múltiples efectos promotores de aterosclerosis: 1) disfunción endotelial, 2) incremento del número de receptores LOX 1 que llevan al daño endotelial mediado por lipoproteínas de baja densidad (LDL) (aumento de la producción de especies libres de oxígeno con la consiguiente

degradación del óxido nítrico, formación de células espumosas, incremento en el reclutamiento de monocitos-macrófagos en la pared arterial, oxidación de colesterol asociado a LDL, 3) aumento de la cantidad de células musculares lisas (efectos mitogénicos e hipertróficos sobre células musculares lisas de la pared arterial), 4) acumulación de matriz extracelular (efectos directos sobre los fibroblastos y efectos indirectos por estimulación del factor de crecimiento tisular TGF beta) y 5) incremento en la deposición de fibrina (disminución de la fibrinólisis por aumento en la producción de inhibidor del plasminógeno PAI 1).²⁹

Epidemiología y clínica

En los últimos años se aceptó el concepto de que las enfermedades cardiovasculares son altamente prevalentes en sujetos con deterioro de la función renal, aun cuando sea sólo de grado moderado. Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen mayor probabilidad de los sujetos sanos de padecer enfermedades cardiovasculares, y esta mayor propensión no puede explicarse sólo por la presencia de factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial o las dislipidemias. Análisis epidemiológicos de ensayos clínicos controlados y estudios epidemiológicos avalan estas afirmaciones.

Los pacientes hipertensos con niveles de creatinina sérica mayores de 1.5 mg/dl tienen 3.24 veces más riesgo de fallecer por enfermedades cardiovasculares, y según el estudio *Hypertension Optimal Treatment* la mortalidad global es 2.86 veces mayor, en tanto que la incidencia de ataques cerebrales e infarto de miocardio se incrementa aproximadamente un 50%. En el mismo estudio, los pacientes fueron categorizados según tuvieran un filtrado glomerular calculado mayor o menor de 60 ml/min, y quienes tenían la función renal deteriorada presentaron significativamente mayor mortalidad total, mortalidad cardiovascular y ataques cerebrales.³⁰ En el estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation*, utilizando un punto de corte de 1.4 mg/dl para la creatinina sérica y 65 ml/min para el filtrado glomerular calculado se observaron resultados similares y se pudo demostrar una relación continua entre la función renal y los eventos cardiovasculares. La albuminuria positiva, una cruz en una tira reactiva, la creatinemia mayor de 1.4 mg/dl o ambas resultaron los dos predictores independientes de eventos primarios con mayor poder estadístico. Estos resultados coinciden con los del estudio INSIGHT y confirman el alto valor predictivo para eventos cardiovasculares que tiene la función renal deteriorada.³¹⁻³²

Recientemente, en el estudio VALIANT, que incluyó pacientes con hallazgos clínicos o radiológicos de insuficiencia cardíaca, o datos objetivos de disfunción ventricular, hasta 10 días después de haber padecido un infarto de miocardio, se observó que el riesgo estimado de muerte por cualquier causa en un período de seguimiento de 2 años aumentaba en la medida que declinaba el filtrado glomerular, de modo tal que los sujetos con un filtrado glomerular menor de 20 ml/min tenían 6 veces más probabilidad de morir que los sujetos con un filtrado glomerular mayor de 60 ml/min.³³ Un estudio poblacional que incluyó más de un millón de personas adultas pertenecientes a un sistema de salud cerrado valoró longitudinalmente la fracción de filtrado glomerular en pacientes que no recibieron diálisis ni trasplante renal durante cerca de tres años, y permitió observar que la mortalidad se incrementaba desde un 20% cuando el filtrado glomerular era menor de 60 ml/min/1.73m², hasta un 600% cuando

era menor de 15 ml/min/1.73m²; los eventos cardiovasculares y las hospitalizaciones mostraron una tendencia similar.³⁴ Se puede concluir inicialmente que existe una fuerte relación entre daño renal y enfermedad cardiovascular, como una expresión del compromiso vascular difuso, y por lo tanto, ya que la aterosclerosis es una enfermedad sistémica, la presencia de daño funcional y estructural renal está indicando la existencia de aterosclerosis en todos los territorios vasculares. Asumiendo que esta evolución de la enfermedad cardiovascular y renal se desarrolla en forma paralela y simultánea, y que la presencia de microalbuminuria es una expresión del estado del árbol arterial, se debe destacar que en ausencia de sintomatología isquémica en hombres de más de 60 años la prevalencia de enfermedad coronaria en la población es de alrededor del 10% al 15%; sin embargo, cuando la sintomatología anginosa está presente, incluso en sujetos jóvenes de 30 años, la prevalencia es superior al 70%.³⁵ Por ello, la aterosclerosis coronaria sintomática puede ser observada a edad temprana, en presencia de alteración de la función renal pero sin daño estructural significativo, y no necesariamente con una relación causal entre ellas, sino más bien como una expresión de la evolución de la aterosclerosis, que se presenta en forma sistémica en todos los territorios arteriales, y en este contexto, quizá la presencia de microalbuminuria podría ser equiparable al angor, ya que como se ha mencionado, es un predictor más potente que el antecedente de enfermedad coronaria para futuros eventos cardiovasculares.

Para clarificar más estos conceptos, podría ser útil analizar la historia natural de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2, que se inicia como consecuencia de una susceptibilidad genética que interactúa con factores ambientales como la nutrición inapropiada, el sedentarismo y la obesidad. Si estas circunstancias no se corrigen, en algunos años se manifiesta primero la intolerancia a la glucosa en ayunas, y si la hiperglucemia permanece estable, entonces se confirma el diagnóstico de diabetes tipo 2. En primera instancia son observables las complicaciones de la enfermedad: retinopatía, nefropatía y neuropatía, y más tardíamente la discapacidad, con amaurosis, enfermedad renal terminal, enfermedad arterial coronaria o ataques cerebrales. Por lo general, la muerte es una complicación terminal en esta evolución, sin embargo, éste no es un concepto generalizable.³⁶⁻³⁷

Retomando la discusión de la temporalidad de la muerte en la evolución natural de estas enfermedades, en la nefropatía diabética, la muerte súbita coronaria se puede presentar desde el inicio de la afección, cuando incluso la hiperfiltración glomerular está presente pero la microalbuminuria no es observable, porque como ya fue enunciado hace más de 50 años, el hombre vive con aterosclerosis pero muere de trombosis, y la trombosis se puede dar en estadios tempranos de la evolución de la enfermedad aterosclerótica, cuando sólo existen placas pequeñas pero vulnerables o calientes.³⁸

El *Women's Health Study* incluyó algo más de 20 000 mujeres no hipertensas que recibían o no terapia de reemplazo hormonal, y halló una relación positiva entre los valores de proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCRas) y el riesgo de presentar nueva hipertensión arterial; quienes tenían un valor de PCRas entre 0.44 y 0.89 mg/l tenían 25% más de riesgo de hipertensión arterial, mientras que si la PCRas estaba por encima de 2.5 mg/l el riesgo aumentaba en casi 2.5 veces. Por otra parte, este incremento en el riesgo de hipertensión arterial según la presencia de PCRas elevada se dio en todos los intervalos de presión

arterial, tanto sistólica como diastólica.³⁹ Sin embargo, en el estudio *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) un nivel de proteína C-reactiva mayor de 3 mg/l no predijo la aparición de hipertensión arterial luego de ser ajustada por el índice de masa corporal y otras covariables.⁴⁰ Se debe destacar que el estudio CARDIA incluyó hombres y mujeres entre 18 y 30 años de edad, mientras que el *Women's Health Study* incluyó sólo mujeres de 50 años de edad promedio aproximadamente, por lo que como se discutió en estos estudios, es posible que en individuos jóvenes la PCRas tenga bajo valor predictivo de hipertensión arterial.

De acuerdo con lo descrito por Julius y col. en el estudio Tecumseh, trastornos genéticos asociados a obesidad central generan un estado hiperdinámico-hipersimpático, con incremento de la actividad adrenérgica que promueve hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, alteraciones lipídicas y estados de hipercoagulabilidad capaces de producir accidentes vasculares aterotrombóticos. Este estado de hiperactividad simpática se presentaría en el 40% de la población activa, fundamentalmente en estadios más tempranos de la vida, y se podría caracterizar desde un punto de vista clínico por aumento de la frecuencia cardíaca. También desde un punto de vista clínico, se observa una relación inversa entre la hiperactividad del sistema nervioso simpático y la variabilidad de la frecuencia cardíaca; por lo tanto, cuanto menor es la variabilidad de la frecuencia cardíaca mayor es la actividad simpática, y esto está directamente relacionado con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, ya que la hiperactividad simpática es uno de sus determinantes. Por ello, los sujetos con menor variabilidad de la frecuencia cardíaca deberían presentar mayores índices de masa ventricular izquierda.⁴¹

En el estudio ARIC se analizó la variabilidad de la frecuencia cardíaca en 530 sujetos hipertensos no tratados, y se pudo observar que ésta era significativamente menor que en individuos normotensos, concluyéndose que por cada 20 milisegundos que se reducía el desvío estándar de los intervalos RR en 24 horas se incrementaba en un 11% la probabilidad de padecer hipertensión arterial.⁴² En el estudio CREED se examinó la relación existente entre las

concentraciones plasmáticas de norepinefrina y la presencia ecocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con enfermedad renal terminal y se pudo observar que la frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda y el índice de espesor relativo de las paredes ventriculares era significativamente mayor en los sujetos en el tercio más alto de norepinefrina plasmática, y esta relación se sostuvo en forma independiente de otras variables luego de un análisis multivariado, de modo tal que la presencia de hipertrofia ventricular izquierda de tipo concéntrica en pacientes con enfermedad renal terminal está fuertemente asociada con concentraciones plasmáticas de norepinefrina por encima de 2.20 mmol/l.⁴³

Consideraciones finales

En función de lo expuesto, parece apropiado suponer que la hiperactividad neurohumoral sistémica y tisular, un estado inflamatorio sistémico y local y alteraciones de la sensibilidad a la insulina, producto de una determinada carga genética que interactúa con el estilo de vida, generan hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y dislipidemias, y todo ello lleva a la enfermedad cardiovascular y renal (Figura 1).⁴⁴

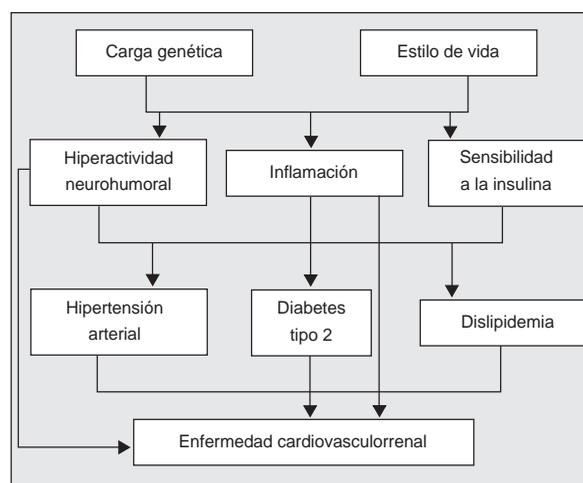


Figura 1. Desarrollo de la enfermedad cardiovascular y renal (extraído de *Neurología Argentina* 5(1):16-20, 2007).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.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

- Nickenig G, Wassmann S, Böhm M. Regulation of the angiotensin AT1 receptor by hypercholesterolemia. *Diabetes Obes Metab* 2:223-228, 2000.
- Tsikouris JP, Cox DC. Pharmacologic blockade of the renin-angiotensin system: vascular benefits beyond commonly understood pharmacologic actions. *Pharmacotherapy* 23:1141-52, 2003.
- Kon V, Jabs K. Angiotensin in atherosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13:291-297, 2004.
- Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T y col. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. *J Clin Invest* 97:1916-1923, 1996.
- Menschikowski M, Hagelgans A, Siebert G. Secretory phospholipase A2 of group IIA: is it an offensive or a defensive player during atherosclerosis and other inflammatory diseases? *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 79:1-33, 2006.
- Luchtefeld M, Bandlow N, Tietge UJ y col. Angiotensin II type 1-receptor antagonism prevents

- type IIA secretory phospholipase A2-dependent lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 194:62-70, 2007.
- Divchev D, Schieffer B. The secretory phospholipase A2 group IIA: a missing link between inflammation, activated renin-angiotensin system, and atherogenesis? *Vasc Health Risk Manag* 4(3):597-604, 2008.
- Velloso LA, Folli F, Sun XJ y col. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:12490-12495, 1996.
- Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD y cols. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 74:1141-1148, 1994.
- Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL y col. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 84:489-497, 1999.
- Furuhashi M, Ura N, Higashiura K y col. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin

- concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension* 42:76-81, 2003.
- DiBona GF. Neural control of renal function: role of renal alpha adrenoceptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 7(Suppl.8):S18-S23, 1985.
- DiBona GF. Neural control of renal function: cardiovascular implications. *Hypertension* 13:539-548, 1989.
- Hausberg M, Kosch M, Harmelink P et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 106:1974-1979, 2002.
- Converse Jr RL, Jacobsen TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327:1912-1918, 1992.
- Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J et al. Sympathetic nerve activity is inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14:3239-3244, 2003.
- Desir GV. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by reninase. *Kidney International* 76:366-370, 2009.

Cuándo comenzar el tratamiento antituberculoso en pacientes con infección por VIH

Antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection: When to start?



Marcelo Corti, Columnista Experto de SIIC
Director Científico de SIIC, Jefe de División B, VIH/Sida, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina

Humberto Metta, Jefe Unidad 17, División B, VIH/Sida, Hospital de Enfermedades Infecciosas «Francisco J. Muñiz», Buenos Aires, Argentina

Abstract

Clinical manifestations of tuberculosis (TB) in patients with HIV/AIDS disease vary according to CD4 T cell counts. In this context, when CD4 T cell counts are > 350 cell/μl, pulmonary lesions and radiological findings are typical (upper lobes infiltrates and or cavitation lesions). On the other hand, with CD4 less than 200 cell/μl, pulmonary findings include lower and middle lobe infiltrates without cavitation, miliary infiltrates and disseminated forms of the disease including central nervous system and abdominal compromise, etc. Diagnosis of pulmonary or disseminated TB requires the immediate implementation of anti-tuberculosis treatment. Most guidelines recommend a postponement of antiretroviral therapy (ART) of 4 to 8 weeks after the initiation of TB treatment. Here we evaluate the multiple benefits and the potential complications associated with ART among TB patients.

Key words: HAART, AIDS, HIV, antituberculous therapy



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

Introducción

La tuberculosis (TB) en sus diferentes formas clínicas (pulmonares y diseminadas) representa la infección oportunista más frecuente en los pacientes con enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en la Argentina. En la División B del Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, de Buenos Aires, la prevalencia de internación de pacientes con complicaciones de la enfermedad VIH/sida es cercana al 25%, es decir que 1 de cada 4 pacientes que se internan egresa con el diagnóstico de alguna forma clínica de TB. Las áreas epidemiológicas de mayor prevalencia de ambas infecciones se superponen con altas tasas de morbilidad que en algunas regiones de África superan el 40% al 50%. En amplias zonas de países en vías de desarrollo, como la Argentina, la letalidad por TB está íntimamente relacionada con la coinfección por VIH.^{1,2} La red de TB de Buenos Aires registró en 2004 una mortalidad del 34.1% en pacientes con TB coinfectados por VIH. A su vez, en la Argentina se notificó una proporción del 15% de VIH/sida en pacientes fallecidos por TB.^{1,3}

Resumen

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis (TB) en pacientes con enfermedad VIH/sida varían de acuerdo con el nivel de linfocitos T CD4+. De esta forma, en aquellos pacientes con niveles de CD4+ por encima de 350 cél/μl las lesiones pulmonares y los hallazgos radiológicos no difieren de los de la población general (infiltrados en lóbulos superiores, lesiones cavitadas o ambos). En cambio, en sujetos con menos de 200 células T CD4+ el compromiso pulmonar incluye los infiltrados en lóbulo medio o inferiores sin tendencia a la cavitación, las formas miliares y la enfermedad diseminada, incluyendo el compromiso del sistema nervioso y las localizaciones abdominales. El diagnóstico de TB pulmonar o diseminada requiere el inmediato inicio de la terapia antituberculosa. La mayoría de las recomendaciones de tratamiento indican postergar el inicio de la terapia antirretroviral (TARV) durante 4 a 8 semanas luego del comienzo del tratamiento con tuberculostáticos. En este trabajo, se evalúan los beneficios y complicaciones asociadas con la TARV en pacientes con sida y TB.

Palabras clave: TARGA, sida, VIH, tratamiento antituberculoso

La interacción entre ambos patógenos es bidireccional; la TB contribuye a la progresión de la infección por el retrovirus con mayor riesgo de progresión a sida y alta carga viral plasmática en pacientes con TB activa. Del mismo modo, durante el curso de la infección por VIH existe un riesgo incrementado de TB, estimado en un 5% a 15% por año en comparación con 5% a 10% durante toda la vida para las personas VIH negativas.^{4,5}

El desarrollo de TB en pacientes con sida es habitualmente el resultado de la reactivación de un foco latente en estadios avanzados de la inmunodeficiencia a la que conduce el retrovirus. Se trata entonces de una reactivación endógena; sin embargo es una de las pocas infecciones oportunistas que puede transmitirse de persona a persona e incluso entre el personal de salud como expresión de una forma de patogenia exógena.

Aspectos clínicos

Las manifestaciones clínicas de la TB asociada al sida dependen del grado de inmunodeficiencia, pueden presentarse ya en estadios tempranos de la infección por VIH. En este aspecto, en pacientes con recuentos de células T CD4+ entre 200 y 400 cél/μl el cuadro clínico no difiere del de los inmunocompetentes, con predominio de las formas pulmonares o pleuropulmonares con infiltrados apicales cavitados, derrame pleural o ambos. En cambio, a medida que se profundiza la inmunodeficiencia se observan formas pulmonares atípicas en su presentación

Recepción: 10/5/2010 - Aprobación: 29/7/2010

Primera edición, www.siiisalud.com: 9/8/2010

Enviar correspondencia a: Marcelo Corti, Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Uspallata 2272, C1282AEN, Buenos Aires, Argentina

radiológica, con compromiso de lóbulos inferiores o formas de consolidación neumónica, siembras miliares o adenopatías hiliares o mediastínicas.^{1,6,7} Además, en un 10% de los pacientes la radiografía de tórax puede ser normal pero la baciloscopia directa de esputo es positiva.⁴

Las formas extrapulmonares o diseminadas son extremadamente graves y pueden comprometer el sistema nervioso central (meningoencefalitis, tuberculomas o abscesos de cerebro), la cavidad abdominal (peritonitis, adenitis retroperitoneales, hepatitis, abscesos de páncreas, bazo, riñones), las vértebras (mal de Pott), o invadir la médula ósea, y se observan en pacientes con enfermedad VIH/sida avanzada y profunda inmunodepresión.⁸⁻¹¹

Tratamiento

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) mediante la inhibición de la replicación viral y el incremento en el recuento de linfocitos T CD4+ permite reducir tanto la incidencia como la mortalidad de la TB asociada al sida. En áreas donde la TB es endémica, la TARGA permitió reducir la incidencia de esta infección oportunista en hasta un 80%.²

Este efecto protector de la TARGA se observa en todos los estadios de la enfermedad VIH/sida pero es mayor en aquellos pacientes con enfermedad más avanzada.^{1,2} Sin embargo, el uso de la TARGA en este contexto se ve limitado por la superposición de efectos tóxicos, las interacciones farmacológicas, la mala absorción de las drogas y las reacciones paradójicas al tratamiento, conocidas como síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). La mayor tasa de recaídas en personas con coinfección VIH/TB se produce por las interacciones farmacológicas, la monorresistencia a la rifampicina (RFM) que es más frecuente en los individuos VIH positivos y la mala absorción de las drogas utilizadas. Las rifamicinas, rifabutina y RFM son potentes inductoras del sistema enzimático citocromo P-450, lo que acelera el metabolismo de ciertos fármacos antirretrovirales (ARV), en especial los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITRNN). Esto puede dar como resultado niveles subterapéuticos de los ARV en sangre con supresión incompleta de la replicación viral y aparición de mutaciones de resistencia.¹ A su vez, estos fármacos ARV retrasan el metabolismo de las rifamicinas, incrementando sus niveles plasmáticos.¹² En este sentido, la rifabutina es un inductor menos potente del sistema citocromo P-450, aunque no está disponible en nuestro país. La isoniazida (INH) no presenta interacciones con los fármacos ARV. De esta manera, las dos preguntas que se debe plantear el médico infectólogo ante un paciente con sida y TB son: cuándo iniciar la TARGA y qué esquema ARV utilizar.

Tratamiento de la infección oportunista por *Mycobacterium tuberculosis*

El primer concepto a tener presente es que el tratamiento de la TB es prioritario en estos pacientes. Si bien algunos autores obtuvieron buenos resultados con esquemas de 6 meses de duración, lo aconsejable es prolongar la terapia antituberculosa hasta completar 9 meses para las formas pleuropulmonares (o al menos hasta 4 meses después de obtener la negativización de los cultivos) y hasta los 12 meses para las formas extrapulmonares graves (neurotuberculosis, TB ósea, formas miliares).^{13,14}

En la elaboración del esquema terapéutico antituberculoso debe tenerse en cuenta que la INH, la RFM y la

pirazinamida (PZ) son bactericidas; las dos primeras tienen un potente efecto esterilizante de las secreciones y fluidos biológicos, lo que impide la aparición de mutantes resistentes de *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC). El etambutol (ETB) y la estreptomycin (SM) son bacteriostáticas y son menos efectivas para prevenir la aparición de resistencia a INH o RFM.^{1,2}

En principio, y mientras no existan indicios de resistencia a los tuberculostáticos mayores o de primera línea, INH, RFM y PZ asociadas a ETB o SM constituyen el tratamiento inicial de los pacientes con sida y TB.¹⁵

En este sentido es importante tener en cuenta que la no utilización de RFM por resistencia a RFM o por necesidad de utilizar un IP como parte del esquema de ARV obliga a prolongar el tratamiento antituberculoso hasta los 18 meses, con incremento de la mortalidad en comparación con los regímenes que incluyen esta droga. Lo mismo ocurre cuando no puede administrarse INH.^{14,16}

La aparición de efectos adversos asociados con las drogas antituberculosas ocurre tempranamente y, en general, dentro de los primeros 2 meses de terapia. Los fenómenos de intolerancia más frecuentes se relacionan con la RFM y se comprueban en aproximadamente 10% de los pacientes, seguida por la INH con 3% a 6% de los casos. Los efectos adversos son mucho menos comunes con el uso de ETB y PZ.¹⁶ Los más frecuentes incluyen exantemas de distinto tipo, intolerancia digestiva y hepatotoxicidad, en especial en aquellas personas con coinfecciones por virus de las hepatitis B y C. Con frecuencia estos eventos adversos obligan a la interrupción del tratamiento o a la modificación del esquema inicialmente elegido.¹⁷

Tratamiento antirretroviral Cuándo iniciar la TARGA

Si bien existe consenso en que el tratamiento antituberculoso, como ya se dijo, es prioritario y debe iniciarse apenas efectuado el diagnóstico de TB, resulta más difícil determinar cuál es el mejor momento para el inicio de la TARGA. Estas dudas surgen fundamentalmente de las interacciones farmacológicas y de la suma de efectos tóxicos. Esta decisión debe priorizar el riesgo de progresión de la enfermedad por VIH; así, en los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ de menos de 100 células/μl, el inicio de la TARGA debe hacerse lo antes posible, dentro de las 2 semanas del comienzo del tratamiento antifímico. En sujetos con niveles de linfocitos T CD4+ de entre 100 y 200 células/μl el comienzo de la TARGA podría retrasarse 4 a 8 semanas para minimizar los posibles efectos adversos de la suma de fármacos. Finalmente, en aquellos con cifras de entre 200 y 350 células/μl el inicio de la TARGA podrá postergarse hasta los 2 meses, una vez que se complete la primera etapa del tratamiento antituberculoso con 4 drogas y se pase a la fase de mantenimiento con INH y RFM.^{1,2}

Interacciones entre las rifamicinas y los ITRNN

La RFM reduce la concentración máxima (C_{MAX}) de EFV en 20%, el área bajo la curva (ABC) en un 20% y la concentración mínima (C_{MIN}) en 25%, por lo que algunos autores sugieren incrementar la dosis de este ARV a 800 mg diarios. Sin embargo, y teniendo en cuenta que la importancia clínica de esta modificación no está bien determinada y que con esa dosis se incrementa la posibilidad de efectos adversos del EFV, en nuestra experiencia mantenemos el esquema con 600 mg del ITRNN con buenos resultados. Se prefiere el uso de EFV a la nevirapina (NVP) para evitar sumar efectos hepatotóxicos entre esta última

y los fármacos ARV y debido a que la RFM reduce la C_{MAX} de la NVP en 50%, el ABC en 58% y la C_{MIN} en 68%.¹

No es necesario ajustar la dosis de los ITRNN si se puede utilizar rifabutin. En cambio, como el EFV –por su acción inductora enzimática– reduce la concentración de rifabutin en un 35%, la dosis de ésta debe incrementarse en caso de que exista la posibilidad de administración conjunta.²

Interacciones entre las rifamicinas y los IP

La RFM reduce el ABC de todos los IP en concentraciones que varían entre 35% y 92%; por este motivo no es aconsejable el uso de esta clase de fármacos en pacientes que reciban esquemas de tratamiento antituberculoso con RFM. Si el paciente debe recibir IP es conveniente administrar rifabutin, cuyas interacciones son más fáciles de manejar en la práctica clínica.¹⁸ Estas recomendaciones incluyen los nuevos IP, tipranavir y darunavir, ya que ambos tienen un extenso metabolismo hepático como sustratos de la CYP3A.¹⁹

Interacciones entre las rifamicinas y los ITRN

En contraste con lo que ocurre con los ITRNN y los IP, otras clases de ARV disponibles, como los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITRN), no son metabolizadas a través del sistema citocromo P-450 y por lo tanto pueden utilizarse en forma concomitante con la RFM.¹

Interacciones entre las rifamicinas y los nuevos ARV

Inhibidores de la fusión (T20). La RFM no altera significativamente la C_{MAX} , el ABC ni la C_{MIN} del T20, por lo que este fármaco puede usarse concomitantemente con el tuberculostático.^{1,20}

Antagonistas de los correceptores CCR5 (maraviroc). El maraviroc es un sustrato del sistema enzimático citocromo P-450. Su administración en forma concomitante con RFM disminuye la C_{MAX} del ARV en 66%, el ABC en 63% y la C_{MIN} en 78%. Por lo tanto se aconseja duplicar la dosis de maraviroc a 600 mg 2 veces al día cuando se administra junto con RFM a la dosis de 600 mg diarios. No se recomienda administrar vicriviroc con RFM.²¹

Nuevos ITRNN (etravirina). La etravirina sufre un intenso metabolismo hepático por el sistema citocromo CYP3A4, CYP2C19 y la glucoronil transferasa. Por lo tanto es de esperar que todos sus parámetros farmacocinéticos se reduzcan con el uso concomitante de RFM.²²

Inhibidores de la integrasa (raltegravir). La RFM reduce la C_{MAX} de raltegravir (RGV) en 38%, el ABC en 40% y la C_{MIN} en 61%. Por lo tanto, el uso concomitante de ambos fármacos obliga a duplicar la dosis de RGV a 800 mg cada 12 horas.²³

¿Cuál sería el esquema adecuado de TARGA?

Los tratamientos ARV basados en dos ITR nucleósidos o nucleótidos (tenofovir) más un ITRNN, efavirenz, pueden administrarse con seguridad en pacientes con regímenes antituberculosos que incluyan RFM. Otra alternativa, pero menos eficiente, es la utilización de un esquema de TARGA que incluya tres ITRN del tipo de la zidovudina asociada a lamivudina y abacavir. Esta combinación tiene la ventaja de no presentar interacciones farmacológicas con la RFM y de reducir notablemente el número de comprimidos a ingerir diariamente, pero su eficacia en la supresión de la replicación viral es menor de la de aquellos esquemas que incluyen IP o ITRNN.^{1,2,4,24}

TARGA en pacientes con tratamiento antituberculoso sin RFM

Cuando no pueda utilizarse RFM por resistencia o efectos tóxicos asociados con ella, la TARGA podrá incluir cualquier combinación estándar.

Respuesta paradójica o SIRI

Como consecuencia de la restauración inmune asociada con la TARGA, los pacientes recuperan la capacidad de respuesta inflamatoria a los antígenos de MTBC. De esta manera, al inicio del tratamiento antituberculoso o, con mayor frecuencia, cuando se agrega la TARGA, puede observarse una exacerbación de los síntomas y signos de la TB en lo que se llama SIRI. La real frecuencia de SIRI es muy variable, de acuerdo con las diferentes series consideradas, pero oscila entre 7% y 36%.²⁵ Los factores de riesgo para esta respuesta paradójica incluyen la indicación concomitante de ambas terapias, un bajo recuento de linfocitos T CD4+ al inicio, una rápida reducción de la carga viral plasmática como resultado de la TARGA y las formas extrapulmonares de TB, en especial las que comprometen el sistema nervioso.²⁶ La conducta ante la presentación del SIRI se basa en el mantenimiento de la terapia específica antituberculosa y de la TARGA, más el agregado de antiinflamatorios no esteroides. Si las manifestaciones persisten puede agregarse prednisona en dosis de 20 a 40 mg/día durante 4 a 8 semanas. Eventualmente puede requerirse el drenaje quirúrgico de los abscesos.^{1,2}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

1. Corti M, Palmero D. Tratamiento antirretroviral en pacientes con sida y micobacteriosis. Medicina (Buenos Aires) 65:353-60, 2005.
2. Kwara A, Flaningan TP, Carter E. Terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en adultos con tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 9:248-57, 2005.
3. Marchese A. Situación de la tuberculosis en la

- Argentina. Medicina (Buenos Aires) 60(Supl.1):27-81, 2000.
4. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. Clin Microbiol Infect 10:388-98, 2004.
5. World Health Organization (WHO). Regional strategic plan on HIV/TB, 2003 (SEA/TB/261) http://w3.who.org/LinkFiles/Publications_hiv-tb.pdf.

6. Perrone C, Zahraoui M, Leport C, et al. Tuberculosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. Presse Med 17:1479-83, 1988.
7. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barner PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis 148:1292-7, 1993.

La osteoporosis desde la visión del ginecólogo

Osteoporosis as seen by the gynecologist

Roberto Italo Tozzini, Columnista Experto de SIC
Miembro del Consejo Superior PEMC-SIC
Jefe de Servicio Hospital Provincial del Centenario; Profesor Honorario, Facultad de Medicina de Rosario, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

Ana Masoni, Docente de Química Biológica, Universidad Nacional de Rosario, Argentina

Armando Roberto Bocanera, Docente posgrado Facultad de Medicina, Jefe Sección Climaterio de la Cátedra de Ginecología, Universidad Nacional de Rosario, Argentina
Mario Morosano, Profesor Adjunto, Universidad Nacional de Rosario, Argentina

Abstract

An active process of bone turnover, which is located in remodeling units to replace and optimize bone function, takes place in adults. A close regulation of this turnover process is based on osteoblast-osteoclast interaction: the former produces a membrane protein, named RANK-L, which binds to preosteoclast's RANK receptor and induces maturation, activation and finally apoptosis. RANK-L is neutralized by an osteoblast non-membrane glycoprotein, osteoprotegerin, which binds to its ligand preventing RANK binding. The bone absorption rate depends on the balance of both proteins. Among the different local and systemic factors that regulate this balance there are estrogens, which increase osteoprotegerin production and decrease RANK-L levels. During menopause, low levels of estradiol and rising FSH (also implied in bone remodeling) cause an accelerated bone mineral mass loss, with a higher osteoporosis incidence and fracture due to bone fragility. We describe 405 hip fractures/100 000 postmenopausal women in Rosario, Argentina, during 2001-2002 periods. We also describe fracture risk factors. We found that a body mass index < 25 kg/m², more than 10 years of non-treated menopause, low calcium intake and kyphosis with previous vertebral fractures are the main risk factors in this population. We analyze available methods for the diagnosis of osteoporosis, including pharmacological and no pharmacological preventive strategies to prevent major fractures related to disabilities in old age.

Key words: bone remodeling unit, osteoblast, osteoclast, risk factors, osteoporotic fractures



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

Introducción

El hueso es un tejido blanco de la acción estrogénica. En las mujeres, el crecimiento de los huesos largos y el proceso de remodelación ósea está influido por las hormonas que secreta el ovario. Además, durante la menopausia y en los años siguientes, en consonancia con la caída hormonal, se produce un proceso acelerado de desmineralización con aumento de la fragilidad ósea. Todos estos aspectos subrayan la importancia del control, por el ginecólogo, de la calidad del esqueleto así como de la evaluación del riesgo de fracturas.

Este tejido especializado está compuesto básicamente por fibras colágenas de tipo I, cristales hexagonales de

Resumen

En el adulto tiene lugar un activo proceso de recambio óseo que se localiza en unidades de remodelación para reemplazar y mejorar las funciones del hueso. Existe una estrecha regulación de este recambio mediante la interacción del osteoblasto-osteoclasto: el primero produce una proteína de membrana, el RANK-L, que al unirse al receptor RANK del preosteoclasto lo madura, lo activa y finalmente lo lleva a la apoptosis. El RANK-L es neutralizado por otra glucoproteína del osteoblasto no anclada a la membrana, la osteoprotegerina, que se fija al ligando impidiendo su unión con el RANK. Del equilibrio entre ambas proteínas depende el ritmo de absorción ósea. Entre distintos factores locales y sistémicos que regulan este equilibrio, los estrógenos aumentan la producción de osteoprotegerina y reducen el RANK-L. Durante la menopausia, la caída del E2 y el aumento de la FSH (también implicada en la remodelación ósea) llevan a una pérdida acelerada de masa mineral ósea, con aumento en la incidencia de osteoporosis y de las fracturas por fragilidad del hueso. En este sentido, referimos la observación de 405 fracturas de cadera/100 000 mujeres posmenopáusicas en Rosario durante el período 2001-2002. También describimos los factores de riesgo para predecir fracturas; encontramos que un índice de masa corporal < 25 kg/m², más de 10 años de menopausia sin tratamiento, baja ingesta de calcio y cifosis con fracturas vertebrales previas son los factores de riesgo más importantes en nuestra población. Se analizan los métodos disponibles para el diagnóstico de la osteoporosis haciendo referencia a las medidas preventivas farmacológicas y no farmacológicas para evitar la aparición de las principales fracturas incapacitantes en la vejez.

Palabras clave: unidad de remodelación ósea, osteoblasto, osteoclasto, factores de riesgo, fracturas osteoporóticas

hidroxiapatita, fluido rico en glucoproteínas y proteoglicanos, y elementos celulares residentes: los osteoblastos y los osteocitos.¹

Las funciones principales del hueso son mecánicas y metabólicas; el esqueleto constituye el principal depósito de calcio y fósforo del organismo. El balance de calcio entre la aposición y la movilización resulta positivo durante el crecimiento y el adulto joven alcanza un pico de masa ósea alrededor de los 25 a 30 años. Después sigue un período de relativa estabilización con remodelación ósea por unidades (URO), que refuerza los sitios sometidos a mayor tensión y remueve hueso de áreas inactivas. Estas URO remodelan el esqueleto por sectores, se estima que en el adulto se produce una renovación completa del tejido óseo cada 10 años.^{1,2}

Desde el punto de vista epidemiológico es importante conocer que las fracturas osteoporóticas se incrementaron tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados y que se espera una duplicación en su frecuencia en los próximos 50 años. Las fracturas son más prevalentes en

las personas con menor densidad mineral ósea (DMO), cualquiera sea el sitio medido,³⁻⁶ y el riesgo se incrementa entre 1.5 y 3 veces, por cada desviación estándar (DE) de disminución de la DMO medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA).⁷ Otros mencionan un aumento de 2.6 veces por cada DE que se disminuye del nivel promedio de DMO en el puntaje Z para fractura de cadera.⁸

La frecuencia de fractura de muñeca aumenta en las mujeres a partir de los 40 años y continúa en ascenso hasta los 65. Las fracturas de cadera son las de mayor importancia por su morbimortalidad, con mayor incidencia luego de los 70 años. Para conocer su frecuencia local, en la ciudad de Rosario, se registraron los datos en las distintas instituciones entre agosto del 2001 y julio de 2002, y se constataron 405 fracturas por cada 100 000 habitantes en mujeres mayores de 50 años.⁹

Con una frecuencia intermedia entre ambas complicaciones, las fracturas de columna se presentan entre el 15% y el 20% de la población posmenopáusia.⁴

Aspectos fisiológicos

Se conoce en cierto detalle el proceso citológico y molecular de remodelación. Este tiene lugar principalmente en las zonas superficiales del hueso, sobre la cara del endostio.

Bajo el estímulo apropiado, células madres del tejido mesenquimatoso dan origen a los preosteoblastos y luego a los osteoblastos maduros. Suelen éstos formar acúmulos de 100 a 400 células que se alinean en sitios determinados de la superficie interna del hueso. Su citoplasma es fuertemente basófilo y su membrana celular, particularmente rica en fosfatasa alcalina, muestra dos proteínas clave en el proceso de remodelación: la osteoprotegerina, una glucoproteína, y el RANK-L.^{1,10,11} También tiene receptores para la hormona paratiroidea (PTH), y a nivel nuclear, receptores para estrógenos y vitamina D3. Los osteoblastos son responsables de la producción de la matriz ósea y su mineralización. Finalmente, transformados en osteocitos, constituirán una red sensible a las variaciones de presión que se ejercen sobre el hueso (mecanostato óseo).¹²

Asimismo los osteoblastos desempeñan un papel primordial en el ya reiterado proceso de remodelación ósea, que adapta al hueso a las circunstancias mecánicas a las que está sujeto y produce hueso nuevo para reemplazar al que se ha deteriorado con el tiempo. La activación de las URO se inicia con la liberación por el osteoblasto de su proteína RANK-L y una reducción en la secreción de osteoprotegerina.^{1,10,11} Ello permite la transformación del preosteoclasto, macrófago derivado de la médula ósea en osteoclastos, células gigantes, multinucleadas que actúan aisladas o en pequeños grupos de 4 o 5 células, reabsorbiendo el hueso en la superficie y dando origen a cavidades o lagunas de Howship, por el mismo proceso de reabsorción. Estos elementos se activan al unirse su receptor de membrana RANK con el ligando citado (RANK-L) y se inhiben con la osteoprotegerina, que impide la unión al receptor del osteoclasto, bloqueando su efecto. Como ambas proteínas son producidas por el osteoblasto, éste se constituye en el gran regulador del proceso de remodelación ósea e incluso del proceso de apoptosis. De manera indirecta o directa, numerosas moléculas de acción local y hormonas de efecto sistémico regulan la acción de los osteoclastos.^{1,13} Activan localmente el proceso de interleuquinas 1, 2, 6 y 11, así como el factor estimulante de colonias (CSF), en tanto que lo inhiben el factor de

crecimiento transformante beta, los estrógenos y otros. A nivel sistémico, se destacan las hormonas calciotróficas como la PTH, la calcitonina y la vitamina D3. También actúan de manera diversa y compleja hormonas metabólicas como la insulina, los glucocorticoides, el complejo formado por la hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), la tiroxina y los estrógenos. La administración prolongada de corticoides y hormona tiroidea lleva a la pérdida de DMO, mientras que los estrógenos y la insulina la incrementan. Producida la reabsorción, los osteoblastos cubren la cavidad formada, secretando una sustancia osteoide que al mineralizarse constituye el hueso nuevo.

Llegada la menopausia, y asociada con la caída del nivel de estrógenos, se produce una liberación aumentada de RANK-L que no alcanza a ser compensado por la osteoprotegerina, iniciándose una desmineralización acelerada de la DMO, con una pérdida anual estimada en 1% a 3% del hueso cortical y en 5% del trabecular.¹⁴ Si bien los estrógenos aparecen como los responsables primarios del aumento del *turn over*, otros autores consideran el aumento de la FSH una causa importante.¹⁵⁻¹⁷ Años más tarde la caída se vuelve menos pronunciada, pero con el paso del tiempo la fragilidad es mayor y con propensión aumentada a la fractura. Hoy, este estado de desmineralización está normatizado mediante el empleo de la densitometría axial a doble fotón, y para la mujer posmenopáusia se han definido los valores de DMO que se corresponden con hueso normal, osteopéxico y osteoporótico.^{4-7,18}

En conocimiento de estos aspectos básicos de la fisiología ósea, el ginecólogo estará en condiciones de evaluar el estado del hueso, para actuar luego, previendo su evolución hacia un cuadro de fragilidad u osteoporosis que predisponga a la fractura.

Diagnóstico

Diferentes metodologías nos permiten apreciar el estado del hueso y su actividad metabólica.^{3,18-20} La radiografía simple tiene valor en la detección de fracturas pero no resulta adecuada para definir los cuadros de osteopenia o de osteoporosis. La morfometría de los cuerpos vertebrales permite identificar tempranamente acúñamientos o aplastamientos en la columna vertebral. La tomografía computarizada empleando un testigo de densidad conocida (fantoma) es de gran sensibilidad, pero a expensas de una irradiación de cierta importancia. La tomografía cuantitativa periférica o pQCT nos informa sobre la relación de hueso cortical y esponjoso, determina la DMO y puede calcular con aproximación la resistencia a la fractura. Sin embargo, falta definir los criterios de normalidad y validar las desviaciones. El ultrasonido también muestra sensibilidad y especificidad adecuadas, pero igualmente no están establecidos los patrones de normalidad y sus desviaciones. La densitometría axial por doble fotón o DXA es el método más empleado para conocer la DMO y las determinaciones de columna y cadera constituyen la base para definir los cuadros de osteopenia y osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas, según la DMO sea inferior en 1 DE o en 2.5 o más DE respecto de los valores medios de la población de mujeres blancas entre 25 y 30 años.

El metabolismo óseo puede conocerse mediante la determinación de una serie de marcadores de formación o reabsorción. Tal es el caso de la fosfatasa alcalina ósea y la osteocalcina –para la formación– y la piridinolina, la desoxipiridinolina y los telopéptidos N y C para la reabsorción. Para conocer el equilibrio del calcio también

resultan útiles la calcemia y fosfatemia, la calciuria en 24 h, las relaciones calcio/creatinina y calcio/hidroxiprolina y, en los casos indicados, la determinación de PTH y vitamina D3. En la actualidad, nuestro grupo de trabajo, procura conocer la prevalencia de valores bajos de D3 (menores de 30 ng/ml), en la población de la ciudad de Rosario.

Factores de riesgo

Para predecir la posibilidad futura de fractura no es suficiente conocer la DMO –que representa en sí mismo un factor de riesgo– sino que es de la mayor importancia realizar una detallada anamnesis orientada a poner de manifiesto distintos factores de riesgo de fracturas, ya que algunos podrán ser modificados. De hecho, algunos de estos factores son inmodificables, como edad, sexo, raza o etnia y fracturas previas. Otros, en cambio, serán modificables, mediante un cambio en el estilo de vida o tratamiento. Tal los casos de insuficiencia ovárica precoz, amenorreas prolongadas, delgadez extrema, anorexia nervosa, inmovilizaciones prolongadas, dieta escasa en calcio o excesivamente rica en cloruro de sodio o proteínas, hábito de fumar, tratamiento con corticoides en alta dosis, administración de hormona tiroidea, antiepilépticos, etcétera.

En nuestro grupo²¹ se evaluaron los factores predictivos en una serie de 131 pacientes con edades entre 45 y 79 años, clasificadas como normales u osteopénicas (n = 86) y osteoporóticas (n = 45). Se estudiaron 20 factores de riesgo, que después de un análisis multivariado y de regresión logística, se redujeron a los factores prevalentes con mayor impacto predictivo. Ellos fueron: índice de masa corporal < 25 kg/m², más de 10 años de menopausia sin tratamiento hormonal, ingesta de Ca < 1.2 g/día y cifosis simultánea con fractura previa. La acumulación de factores de riesgo permite distinguir *a priori* entre mujeres saludables y con osteoporosis, mejorando el rendimiento del valor de la DMO al asociarla con los factores de riesgo predominantes en cada paciente. La importancia clínica de conocer estos factores queda de manifiesto en los esfuerzos de distintas sociedades especializadas en el tema para establecer índices de riesgo que el clínico pueda aplicar de manera simple, estableciendo a quiénes tratar. Así, Kanis ha liderado un grupo europeo para elaborar un “índice de riesgo” para los siguientes 10 años, denominado FRAX, y que puede aplicarse en cadera, columna o todo el esqueleto.^{7,18} Por encima de ciertos valores (p. ej. cadera

> 3%) se debería iniciar alguna forma de tratamiento. Otros países y grupos de especialistas han elaborado índices similares. El objetivo es evitar el sobretratamiento y promover medidas terapéuticas para evitar o reducir el riesgo de fractura, en el caso indicado. Recientemente, este calculador ha sido analizado por expertos argentinos que concluyeron que “esta metodología cambiará cualitativa y cuantitativamente, la población pasible de intervención”.

Medidas terapéuticas

Comenzando por la prevención, se deberá educar desde una edad temprana, para que niños y adolescentes reciban una dieta adecuada y realicen actividad física con el objetivo de alcanzar un buen pico de masa ósea. En el adulto, se evaluarán hábitos como fumar, beber alcohol o utilizar drogas diversas, así como las comorbilidades, antecedentes familiares y medicamentos que recibe regularmente, es decir que se evaluarán los factores de riesgo de fractura. Y si el caso lo requiere, porque los factores de riesgo lo ameritan, se agregará una DXA de columna en la posmenopausia reciente y otra de cadera luego de los 65 años de edad. Si observamos un riesgo de fractura aumentado, o si ésta ya se produjo, la prevención consistirá en:¹⁸ buscar un balance positivo de calcio;²² normalizar los niveles de vitamina D3,²³ sobre todo si son inferiores a 30 ng/ml; realizar actividad física progresiva, favoreciendo el desarrollo muscular;²⁴ corregir estados patológicos o circunstancias del ambiente físico que favorezcan las caídas;²⁵ cuando esto no sea suficiente, iniciar tratamiento farmacológico,²⁶ considerándose de primera elección los bisfosfonatos y los estrógenos en los primeros años de la posmenopausia, con síndrome climatérico o sin él.¹⁴ Estos últimos podrán administrarse solos en dosis ultrabajas o asociados con progesterona, si las pacientes conservan el útero o reemplazarlos por moduladores selectivos del detector de estrógenos (SERM)²⁷ o tibolona según las circunstancias y siempre que el tratamiento se inicie tempranamente después de la menopausia, una vez descartadas las contraindicaciones propias del tratamiento hormonal. Los bisfosfonatos más empleados son alendronato, risedronato, ibandronato y ácido zoledrónico.²⁸ Otras alternativas terapéuticas de segunda elección incluirían drogas de acciones metabólicas mixtas como la teriparatida²⁹ o la PTH, el ranelato de estroncio, anticuerpos anti-RANK-L (denosumab), y numerosos productos que se encuentran aún en fase experimental.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

- Sedlinsky CE. Fisiología ósea. En: Climaterio (AAPEC), Coordinador: Depiano AE. Editorial Ascune, Bs. As., pp. 455-461, 2006.
- Parfitt AM. The cellular basis of bone remodeling. The quantum concept reexamined in the light of recent advances in cell biology of bone. *Calcif Tissue Inter* 36:535-545, 1984.
- Siris ES, Millar PD, Barrett-Connors E et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed bone mineral density in postmenopausal women: results from the Nacional

- Osteoporosis Risk Assessment (NORA) *JAMA* 286:2815-2822, 2001.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I et al. Long term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Inter* 11:669-674, 2000.
- Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359:1929-1936, 2002.
- Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom* 10:102-110, 2007.
- Kanis JA, Black D, Cooper C et al. A new approach to the development of assessment guidelines for

- osteoporosis. *Osteoporos Inter* 13:527-536, 2002.
- Johnell O, Kanis JA, Johansson M et al. Predictive value of bone mineral density for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 22:774-783, 2007.
- Morosano M, Masoni A, Sánchez A. Incidente of hip fracture in the city of Rosario, Argentina. *Osteoporos Inter* 16:1339-1334, 2005.
- Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of receptor activator of nuclear factor κB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2355-2363, 2000.

Evaluación clínica, pronóstico y terapéutica del linfoma de Hodgkin del adulto

Clinical assessment, prognosis and treatment of Hodgkin's lymphoma in adults



Santiago Pavlovsky, Columnista Experto de SIIC
Director Científico de Trabajos Distinguidos Hematología y Temas Maestros Leucemia; Director Científico, Centro de Internación e Investigación Clínica «Angélica Ocampo», FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina

Astrid Pavlovsky, Médica especialista en Hematología, Centro de Hematología y Oncología Pavlovsky, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Hodgkin's lymphoma (HD) is a neoplasm B of unknown etiology. The new WHO classification shows two subtypes: the nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma CD 20 positive, which represents 5% of cases, and the classical Hodgkin's lymphoma CD 15 and CD 30 positive with four subvariations. Both groups differ in their clinical presentation, immunophenotype, prognosis and therapeutic treatment. In the last decade, the new medical imaging device PET-CT, has managed to be more precise in the prognosis of early studies (1 to 4 cycles) which is very favorable for patients obtaining a PET-CT negativity in initially pathological areas. The main aim of the initial treatment of Hodgkin's lymphoma is to manage to maintain the excellent levels of complete remission, event-free survival and overall survival by reducing pulmonary, cardiac, gonadal toxicity and likewise the appearance of a second neoplasia. ABVD for 3 to 4 cycles and an early evaluation with PET-CT can be considered the first line treatment. If it has a negative result the number of cycles can be reduced to 3 or 4 and radiotherapy can be avoided. In patients with positive persistence of PET-CT (< 20%) it is necessary to intensify the treatment to try to improve their negative prognosis. Using this method, survival increases to between 5-10 years of 85%-90% of patients with minimal delayed toxicity.

Key words: Hodgkin lymphoma, PET-CT, prognostic factors, chemotherapy



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor

Resumen

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia de linfocitos B de etiología desconocida. La nueva clasificación de la OMS muestra dos subtipos; el linfoma nodular con predominio linfocítico CD20 positivo, que representa el 5%, y la variedad clásica CD 15 y CD 30 positivo, con cuatro subvariedades. Ambos grupos se diferencian en su presentación clínica, inmunofenotipo, pronóstico y terapéutica. La nueva modalidad de evaluación por imágenes que fusiona un estudio metabólico, la tomografía por emisión de positrones, (PET) con una tomografía anatómica convencional (PET-TC), logra predecir tempranamente en el curso del tratamiento el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con resultado negativo en la PET-TC luego de 1-4 ciclos tienen pronóstico más favorable. El objetivo actual del tratamiento inicial del linfoma de Hodgkin es lograr mantener los excelentes niveles de remisión completa, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, reduciendo al máximo la toxicidad, especialmente gonadal, pulmonar y cardíaca, así como la aparición de segundas neoplasias. La quimioterapia óptima es la combinación ABVD con evaluación temprana por PET-TC; si el resultado es negativo se puede reducir el número de ciclos a 3 o 4 y evitar la radioterapia. En pacientes con persistencia de PET-TC positiva (< 20%) es necesario intensificar el tratamiento para intentar mejorar su mal pronóstico. Con esta estrategia se logra una supervivencia a 5 y 10 años del 85% al 90%, con mínimos efectos tóxicos tardíos.

Palabras clave: linfoma de Hodgkin, PET-TC, pronóstico, quimioterapia

Historia

Esta enfermedad neoplásica fue descrita en 1832 por Thomas Hodgkin tras el hallazgo en la autopsia de 7 pacientes con ganglios linfáticos aumentados de tamaño. Inicialmente se denominó linfogranulomatosis y posteriormente, en 1865, Samuel Wilkis describió 15 casos, 4 de ellos originalmente incluidos en la casuística de Hodgkin, y los denominó como enfermedad de Hodgkin. Describió la enfermedad como un cáncer que comienza y permanece en los ganglios linfáticos por mucho tiempo, antes de comprometer el bazo y diseminarse a otros órganos. También notó anemia, pérdida de peso y fiebre en algunos pacientes.

La célula tumoral responsable de la enfermedad lleva el nombre de Reed-Sternberg en homenaje a Carl Sternberg, que en 1898, junto con Dorothy Reed, en 1902, definieron a través del microscopio la característica de la célula neoplásica de la enfermedad de Hodgkin. Desde sus orígenes fue reconocida como una célula linfoide y más recientemente como una célula B. En la nueva clasificación de la OMS se la denomina linfoma Hodgkin (LH).

Epidemiología

En los países desarrollados, la incidencia del LH muestra una característica de distribución bimodal con respecto a la edad de presentación, con un primer pico en la tercera década de la vida y un segundo después de los 50 años. En países en desarrollo, el primer pico tiene lugar antes de la adolescencia. El LH es raramente observado en niños menores de 5 años.

Etiología

No se conoce el agente causal del LH, pero desde hace varios años se ha sugerido una asociación con el virus de

Recepción: 28/5/2010 - Aprobación: 22/6/2010

Primera edición, www.siiisalud.com: 20/9/2010

Enviar correspondencia a: Santiago Pavlovsky, Centro de Internación e Investigación Clínica «Angélica Ocampo», FUNDALEU, C 1114AAN, Buenos Aires, Argentina
fundaleu@fundaleu.org.ar

Agradecimiento: A todos los hematólogos que a lo largo de cuatro décadas han contribuido con pacientes en ensayos de estudios clínicos.

Epstein-Barr (VEB). Aproximadamente 40% de los tumores de Hodgkin contienen VEB clonal, el 90% en los países en desarrollo y más del 95% en casos asociados a infección por VIH.

Aunque no hay una clara diferencia que indique que el LH VEB-positivo sea una entidad distinta del LH VEB-negativo, hay pruebas de que una infección por mononucleosis infecciosa es un factor de riesgo sólo para LH VEB-positivo. A pesar del progreso en el conocimiento logrado en los últimos años acerca de la asociación LH VEB-positivo, la verdadera contribución del VEB en la patogenia del LH permanece desconocida.¹

Histopatología

En el LH se distinguen dos entidades clínicas patológicas de acuerdo con la nueva clasificación histológica de la OMS:² el LH ganglionar con predominio linfocítico y el LH clásico. Ambos difieren en su epidemiología, características clínicas, inmunofenotipo, genética, asociación con el VEB y su historia natural. El LH ganglionar con predominio linfocítico representa el 5% de los LH, las células de Reed-Sternberg son CD20 positivas.

La mayoría de estos pacientes presentan adenopatías periféricas y estadios localizados (I-II), sin compromiso del mediastino, tienen un curso indolente y pueden presentar

recadas tardías.³ La entidad clásica presenta células de Reed-Sternberg CD15 y CD30 positivas. Basándose en la histología, existen dentro de este grupo cuatro subtipos histológicos: rico en linfocitos, esclerosis ganglionar, celularidad mixta y depleción linfocitaria. La mayoría de los pacientes con esclerosis ganglionar tienen compromiso mediastínico. La infiltración de médula ósea es muy poco común (< 5%).

Estadio clínico

Desde la década del '60 hasta principios de los '80, la mayoría de los centros se basaban en una clasificación patológica. Ella consistía en laparotomía exploratoria con biopsia de ganglios sospechosos, de hígado, ósea de cresta ilíaca y esplenectomía.

Con el advenimiento de mejor tecnología por imágenes como inicialmente la linfografía, luego la tomografía axial computarizada (TAC), la untra-sonografía y la medicina nuclear, la exploración patológica dejó de utilizarse. Actualmente se emplea la clasificación clínica basada en la clasificación de Ann Arbor con la modificación de Cotswolds,⁴ de 1989 (Tabla 1).

Manifestaciones clínicas

Al momento del diagnóstico, 60% a 70% de los pacientes se encuentran asintomáticos. Los restantes presentan síntomas como pérdida de peso de más del 10% del peso corporal sin causa determinante en los últimos 6 meses, transpiración profusa nocturna, fiebre intermitente de más de 38°C, generalmente vespertina, y sin foco infeccioso asociado. Algunos pacientes pueden presentar prurito generalizado por meses sin causa cutánea visible. Los pacientes pueden presentar al diagnóstico uno, dos o más síntomas. El hallazgo clínico es la presencia de adenopatías periféricas especialmente cervicales y supraclaviculares, axilares, y con menos frecuencia, inguinales, indoloras y de crecimiento lento. Pacientes con masa mediastínica y sin adenopatías periféricas suelen alertar por dolor retroesternal, tos, disnea o síndrome de vena cava superior por compresión vascular de las masas, asociado con frecuencia a síntomas generales. La presencia de dolor lumbar insidioso acompañado de síntomas generales en un paciente joven debe hacer sospechar la presencia de masas retroperitoneales. Es menos frecuente la presencia de linfedema en miembros inferiores, que en ausencia de adenopatías inguinales haría sospechar la presencia de masas ganglionares ilíacas con compresión de los grandes vasos.

Factores pronósticos

Los factores pronósticos han variado con el correr del tiempo y de acuerdo con diferentes trabajos individuales. Sin embargo, los más frecuentemente considerados adversos son: presencia de síntomas B, compromiso voluminoso mediastínico o de ganglios linfáticos periféricos o ambos. Otros factores considerados adversos son la extensión de la localización ganglionar a estructuras contiguas extraganglionares, número de regiones ganglionares comprometidas, número de áreas extraganglionares, estadio de Ann Arbor III-IV y sexo masculino. El empleo de métodos diagnósticos más sensibles [TAC, resonancia magnética nuclear, tomografía por emisión de positrones con [18F]-2-fluorodesoxi-D-glucosa (PET-FDG)] permite realizar una estadificación más precisa.

El Puntaje Pronóstico Internacional (PPI) para el LH fue definido en 1998 a partir de 1 618 pacientes adultos con enfermedad avanzada tratados en 25 centros.⁵ Se incluye

Tabla 1. Clasificación de Ann Arbor con las modificaciones de Cotswolds.

Estadio I: Afección de una única región ganglionar o de un órgano linfoide (bazo, timo, anillo de Waldeyer).
Estadio II: Dos regiones ganglionares linfoides en el mismo lado del diafragma. El mediastino se considera un solo sitio y los hilos pulmonares, sitio independiente. Se debe indicar el número de sitios anatómicos como un sufijo (p. ej.: II ₃).
Estadio III: Regiones linfoides o estructuras a ambos lados del diafragma. El estadio III puede dividirse en III ₁ (con afección ganglionar esplénica, hilar, celíaca o portal) y III ₂ (con afección de ganglios paraaórticos, ilíacos, mesentéricos).
Estadio IV: Localizaciones extraganglionares (exceptuando los denominados E). La afección patológica de un órgano determinado debe indicarse mediante un subíndice (M = MO, H = hígado, L = pulmón, O = hueso, P = pleura, D = piel).
Para todos los estadios: A = Sin síntomas. B = Síntomas B: fiebre > 38°C, sudoración nocturna, pérdida de peso (> 10% peso inicial en 6 meses previos).
Para estadios I a III: E = Afección de una única localización extraganglionar contigua o próxima a una afección ganglionar conocida.
Se utiliza X si existe un área voluminosa; masa mediastínica de más de 1/3 del diámetro torácico a nivel de T5-T6, o área ganglionar > 10 cm.
Adenopatía: Se considera patológica por imágenes si es > 1.5 cm.
Afección esplénica: Esplenomegalia palpable o esplenomegalia dudosa a la exploración + esplenomegalia radiológica o defectos esplénicos.
Afección hepática: Defectos focales múltiples confirmados mediante dos pruebas por imágenes.
La estadificación debe clasificarse en estadio clínico (CS) o patológico (PS).
En la RCu incierta/no confirmada persisten anomalías radiológicas de significado dudoso.

Tabla 2. Respuesta a ABVD y radioterapia sobre campos comprometidos de acuerdo con el PPI en linfoma de Hodgkin. Experiencia del GATLA.

IPI 5 años	# PTS	# BR	# AR	# RC%	% SLE	% SV
0-1	192	107	85	184 (96)	88	98
2-3	186	69	117	165 (89)	74	91
4-6	35	1	34	30 (87)	60	73
				p = 0.096	0.003	0.004

BR: bajo riesgo, estadios I-IIIa, sin enfermedad voluminosa; AR: alto riesgo, estadios IIIB-IV y todos los otros con enfermedad voluminosa. RC: remisión completa; SLE: supervivencia libre de eventos; SV: supervivencia.

ron siete factores pronósticos adversos independientes: albúmina < 4 g/dl, hemoglobina < 10.5 g/dl, sexo masculino, edad > 44 años, estadio IV, leucocitosis > 15 000 /mm³ y linfopenia < 600/mm³, < 8% de linfocitos o ambos. El PPI predijo una supervivencia libre de progresión a 5 años de 84% para 7% de los pacientes sin factores pronósticos; de 77% para el 22% de los casos con 1 factor; de 67% para el 29% de los pacientes con 2 factores; del 60% para 23% de los pacientes con 3 factores; de 51% para el 12% de los pacientes con 4 factores, y de 42% para 7% de los pacientes con 5 o más factores pronósticos. Este puntaje pronóstico, inicialmente establecido para la enfermedad avanzada, demostró utilidad también en enfermedad localizada.

La Tabla 2 muestra el valor pronóstico del PPI en 413 pacientes tratados por el Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA),⁶ entre diciembre de 1996 y octubre de 2005. Pacientes de todos los estadios, sin tratamiento previo, recibieron tratamiento combinado de ABVD y radioterapia sobre campos comprometidos al diagnóstico. Agrupando el PPI en tres grupos 0-1, 2-3 y 4-6, se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0.001$) y supervivencia ($p = 0.003$).

En los últimos años se acumularon numerosas pruebas del valor pronóstico de la PET-FDG en la evaluación de la enfermedad temprana con 1 a 4 ciclos de quimioterapia o al completar los ciclos de tratamiento de quimioterapia en el LH.^{7,8} Aquellos pacientes con rápida negatividad de la PET tienen significativamente mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia que los enfermos que persisten con localizaciones tumorales positivas en la PET. Estos resultados son superiores para predecir incidencia de recaídas, progresión y supervivencia libre de enfermedad que los estadios clínicos de Ann Arbor modificados en Cotswolds y el Puntaje Pronóstico Internacional.

Nuevos criterios de respuesta basados en la evaluación temprana con PET-TC tras 2 a 4 ciclos de quimioterapia

El empleo de PET-TC ha producido un cambio dramático en la evolución pronóstica en comparación con los criterios anteriores basados en el empleo de la evaluación clínica por TAC y los síntomas de la enfermedad. En una reunión de expertos se establecieron los siguientes criterios de respuesta, publicados en 2007.⁹

Remisión completa (RC): Es la desaparición de todos los signos clínicos y por imágenes con PET-TC negativo, y la desaparición de todos los síntomas clínicos relacionados con el LH. Cuando la biopsia de médula ósea es positiva al

diagnóstico, debe repetirse, con histología, inmunohistoquímica y estudios moleculares que no muestren evidencia de enfermedad.

Remisión completa no confirmada (RCu): No se incluye más como categoría.

Remisión parcial (RP): es la reducción mayor del 50% en el diámetro mayor de las adenopatías o masas de adenopatías más importantes al diagnóstico con persistencia de áreas hipermetabólicas (PET-TC positivas). Ausencia de aumento en el tamaño de otras adenopatías, bazo o hígado. Los ganglios esplénicos, pulmonares o hepáticos deben haberse reducido al menos el 50% con persistencia de áreas hipermetabólicas por PET-TC. El estudio de la afección de médula ósea no es relevante. También debe haber ausencia de localizaciones nuevas.

Enfermedad estable (EE): Respuesta inferior a la RP pero que no cumple los criterios de enfermedad progresiva.

Enfermedad progresiva (EP): Aumento de tamaño > 50% de cualquier adenopatía patológica previamente identificada para pacientes en RP o en pacientes que no respondieron con áreas hipermetabólicas PET-TC positivas. Hay también aparición de lesiones o localizaciones nuevas al final del tratamiento.

Breve historia del tratamiento del LH

Antes de la década del '70, los pacientes con estadios patológicos tempranos (I-IIIa) eran sometidos a radioterapia en campos extendidos o terapia ganglionar total con dosis de 35 a 40 Gy. La quimioterapia empleada era monoterapia, que se reservaba a pacientes con enfermedad avanzada o luego de recaer tras la radioterapia y era con fines paliativos. La respuesta era raramente completa y de escasa duración.

A fines de la década del '60 y principios de los '70 surgen las combinaciones de cuatro o más drogas. El primero fue el MOPP (mostaza, vincristina, prednisona y procarbazona), diseñado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.; luego, se utilizaron esquemas similares que reemplazaban la mostaza nitrogenada por ciclofosfamida (COPP), por clorambucilo (ChIVPP), y la vincristina por vinblastina (CVPP). Estas combinaciones produjeron un alto índice de remisiones completas y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad avanzada (estadios IIIB-IV), así como en aquellos con enfermedad inicialmente localizada que fueron tratados con radioterapia sola sobre campos extendidos y luego recayeron. Sin embargo, estos regímenes que empleaban agentes alquilantes producían un alto índice de toxicidad gonadal, especialmente en varones púberes, así como aparición de síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloblástica aguda, cuya incidencia aumentaba con la edad.^{10,11}

El régimen ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazona), desarrollado en el *Istituto dei Tumori* de Milán por el Dr. Gianni Bonadonna y colaboradores, surgió inicialmente como tratamiento de rescate de aquellos pacientes con recaídas tras la utilización de MOPP. En la década del '80 surgen varios regímenes combinados de MOPP y ABVD tanto secuencial (tres ciclos de MOPP seguidos de 3 ciclos de ABVD), alternado (un ciclo de MOPP seguido de otro ciclo de ABVD por seis ciclos) o híbrido (día 1 MOPP y día 15 ABVD, por seis ciclos). Trabajos europeos del EORTC y del *Istituto dei Tumori* de Milán demostraron, en los '80, la superioridad del régimen ABVD sobre el MOPP, con menos efectos adversos gastroin-testinales, gonadales, mielodepresión, alopecia e incidencia de segundas neoplasias, especialmente mielodisplasia y leucemia mieloide aguda (Tabla 3). Estos hallazgos iniciales fueron

confirmados por dos estudios llevados a cabo en EE.UU., los cuales determinaron la superioridad del ABVD sobre el MOPP; el ABVD resultó equivalente al MOPP/ABVD alternado o híbrido, con menor toxicidad.^{12,13} En pacientes con enfermedad localizada y sin factores adversos 3 ciclos de quimioterapia son igualmente efectivos que 6 ciclos de quimioterapia.¹⁴

El papel de la radioterapia pasó por distintas fases, inicialmente se utilizó en campos extendidos (manto e Y invertida) en dosis de 35 a 40 Gy en estadios localizados. Posteriormente se demostró que cuando se emplea asociada a quimioterapia es igualmente efectiva la radioterapia en campos extendidos que la radioterapia en campos comprometidos.^{15,16} En el tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia, las dosis de 20, 30 y 40 Gy son equivalentes. En estadios localizados sin factores adversos, como enfermedad voluminosa, la quimioterapia sola es igualmente efectiva que la combinación de quimioterapia y radioterapia.¹⁷⁻¹⁹

En un estudio europeo con pacientes adultos con LH, 421 (57%) de 739 pacientes lograron la remisión completa luego de MOPP/ABVD y 250 pacientes obtuvieron remisión parcial. Los que lograron remisión completa fueron distribuidos al azar para recibir radioterapia sobre campos comprometidos o no más tratamiento. En ellos no se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia. Todos los pacientes que obtuvieron remisión parcial recibieron radioterapia, y alcanzaron a 5 años una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia de 79% y 87%, respectivamente, estos porcentajes son similares a aquellos pacientes que lograron remisión completa.²⁰

En la última década, numerosas publicaciones demostraron la mayor incidencia de segundas neoplasias hematológicas, especialmente leucemia mieloide aguda, mielodisplasia y linfoma no Hodgkin. Se observó la mayor incidencia en pacientes con esquemas de quimioterapia que incluían agentes alquilantes como mostaza nitrogenada, ciclofosfamida y procarbazona, en pacientes mayores de 50 años, y aquellos que habían recaído y recibieron múltiples esquemas de quimioterapia incluidas altas dosis de quimioterapia seguido de trasplante de células progenitoras autólogas.

La aparición de segundas neoplasias hematológicas generalmente se produce tempranamente, antes de los 5 años. También se observó un incremento de tumores sólidos que persiste muchos años después del diagnóstico, la incidencia es mayor en áreas que recibieron altas dosis de radioterapia, como las mamas.²¹

Tabla 3. Estudios comparativos de ABVD vs. MOPP, MOPP/ABVD alternado o MOPP/ABV híbrido en adultos con linfoma de Hodgkin avanzado.

Esquema	RT	N° Pts	% RC	% SLE	% SV	Referencia
MOPP	Sí	114	81	77	68	Milán
ABVD	Sí	118	92	88	77	
MOPP	Sí	165	94	76	85	EORTC
ABVD	Sí	151	98	88	91	
MOPP	No	123	67	50	66	Canellos ¹²
ABVD	No	115	82	61	73	
MOPP/ABVD	No	123	83	65	75	
MOPP/ABV	No	419	80	66	81	Duggan ¹³
ABVD	No	433	76	63	82	

Tratamiento actual de la enfermedad

El esquema de quimioterapia actualmente considerado óptimo por su eficacia y baja toxicidad es el ABVD (Tabla 3). El ABVD es hoy utilizado como tratamiento de elección en pacientes con estadios localizados (I-IIIa) sin factores pronósticos adversos, por 2 a 4 ciclos. En pacientes con estadios localizados con factores adversos como enfermedad voluminosa, persistencia de enfermedad residual luego de 3 ciclos de ABVD, se aconseja utilizar 6 ciclos de ABVD con radioterapia sobre áreas voluminosas al diagnóstico o áreas residuales luego de 3 ciclos con dosis de 20 a 30 Gy. En pacientes con enfermedad avanzada (estadios IIIB-IV) existen controversias sobre el régimen más efectivo y menos tóxico, como ABVD por 6 ciclos, BEACOPP escalado por 4 o 8 ciclos o Stanford V.^{22,23}

Estudios aleatorizados realizados en EE.UU. no muestran superioridad del Stanford V sobre el ABVD; al igual que trabajos europeos que compararon ABVD con BEACOPP escalado en pacientes con riesgo intermedio (PPI 3-4). En pacientes con enfermedad avanzada (PPI 5-6) es muy probable que el BEACOPP escalado sea superior al ABVD, ambos asociados a radioterapia en áreas comprometidas, siendo un muy bajo porcentaje de pacientes (< 10%) al diagnóstico.

Tratamiento de la enfermedad refractaria y recaídas

La conducta terapéutica en pacientes refractarios al primer esquema de tratamiento, así como aquellos que recaen luego de la radioterapia o de la quimioterapia o ambas, varía de acuerdo con la quimiosensibilidad al esquema de segunda línea, el tratamiento inicial recibido y el tiempo transcurrido entre la primera remisión completa y la recaída. Los esquemas más empleados como tratamiento de segunda línea son el ESHAP y el DHAP. El rescate de pacientes con respuesta tardía o con recaídas tempranas menores a los 12 meses y que mantienen quimiosensibilidad con regímenes de segunda línea tienen buen pronóstico mediante consolidación con terapias mieloablativas y trasplante autólogo de células hematopoyéticas.^{24,25} La supervivencia libre de enfermedad es muy superior a la de pacientes que logran una PET-TC negativa previa al autotrasplante.

Conclusiones

El objetivo actual en el estudio y tratamiento de los adultos con LH es obtener altos índices de curación con mínimos efectos secundarios empleando una terapia adaptada al riesgo. Los pacientes con enfermedad localizada, sin enfermedad voluminosa, pueden tener excelentes resultados con sólo 3 a 4 ciclos de quimioterapia con ABVD, considerado hoy en día el esquema óptimo. Aquellos pacientes con enfermedad avanzada, sin enfermedad voluminosa, que logran remisión completa rápida con PET-TC negativo se benefician con sólo 3 ciclos de ABVD y sin radioterapia. El tratamiento combinado de ABVD y dosis bajas de radioterapia en campos comprometidos se debería reservar para pacientes con enfermedad voluminosa al diagnóstico o respuestas parciales al régimen ABVD. Los regímenes de quimioterapia más intensivos –como el BEACOPP escalado– deben demostrar su superioridad en estudios al azar en curso con el ABVD para poder ser recomendados como regímenes de primera línea en la enfermedad avanzada.

El empleo de la PET para evaluar la respuesta temprana sería una excelente tecnología para decidir la conducta terapéutica futura. El trasplante autólogo de células hematopoyéticas debería reservarse para pacientes refrac-

tarios al tratamiento de primera línea y que mantienen quimiosensibilidad con tratamiento de rescate de segunda línea. Además, debería emplearse en aquellos pacientes que recaen precozmente (< 12 meses) y que logran

una segunda remisión completa con PET-TC negativo con tratamiento de rescate. Con esta estrategia, es realista pensar que más del 90% de los adultos con LH hoy en día van a alcanzar la cura.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

- Gandhi MK, Tellman JT y Khanna R. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Brit J Haematol* 125:267-281, 2004.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H y Vardiman JW. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International Agency for Research and Cancer Press, Lyon, 2001.
- Feugier P, Labouyrie E, Djeridane M y col. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. *Blood* 104:2675-2681, 2004.
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB y col. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol* 7:1630-1636, 1989.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project for Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 339:1506-1514, 1998.
- Pavlovsky S, Corrado CS, Pavlovsky MA, y col. Risk-adapted therapy with three or six cycles of doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine plus involved-field radiation therapy in Hodgkin lymphoma. Based on prognosis at diagnosis an early response. Results from the GATLA Study. *Clin Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 10, 2010.
- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L y col. Early interim 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography is pronostically superior to International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: A report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 25:3746-3752, 2007.
- Hutchings M, Loft A Hansen M y Col. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 107:52-59, 2006.
- Cheson BD, Pfistner, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 25:579-586, 2007.
- De Vita VT. A selective history of the therapy of Hodgkin's disease. *Brit J Haematol* 122:718-727, 2003.
- Pavlovsky S, Lastiri F. Progress in the prognosis of adult Hodgkin's lymphoma, in the past 35 years through clinical trials in Argentina. A GATLA experience. *Clin Lymphoma* 5:102-109, 2004.
- Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327:1478-1484, 1992.
- Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 21:607-614, 2003.
- Pavlovsky S, Schvartzman E, Lastiri F, et al. Randomized trial of CVPP for three versus six cycles in low risk and CVPP versus AOPe plus radiotherapy in intermediate-prognosis untreated Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 15:2652-2658, 1997.
- Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: Results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21:3601-3608, 2003.
- Bonadonna G, Bonfante V, Simonetta V et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: Long-term results. *J Clin Oncol* 22:2396-2406, 2004.
- Pavlovsky S, Maschio M, Santarelli MT, et al. Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage I-II Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 80:1466-1473, 1988.
- Strauss DJ, Portlock CS, Qin J, et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA non-bulky Hodgkin's disease. *Blood* 104:3483-3489, 2004.
- Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 23:21, 2005.
- Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 348:2396-2406, 2003.
- Graca MD, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: A population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 20:3484-3494, 2002.
- Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 20:630-637, 2002.
- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 384:2386-2395, 2003.
- Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Brit J Haematol* 124:645-652, 2004.
- Federico M, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol* 21:2320-2325, 2003.

Las grasas saturadas no incrementan el riesgo cardiovascular

The origin of low-fat diet. The fallacy of the lipidic hypothesis



Martín Ariel Milmaniene, Columnista Experto de SIIC, Médico de Planta, Servicio Clínica Médica Hospital "I. Pirovano"; Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA), Buenos Aires, Argentina

Julio César Montero, Médico. Especialista Universitario en Nutrición, Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA), Buenos Aires, Argentina

Abstract

For over 30 years, healthy eating has been synonymous with eating a low-fat diet. Since the 1950's, and due to the influence of Dr. Ancel Keys, dietary fat in particular saturated fat, has been thought to be responsible for the high levels of cardiovascular disease affecting populations with Western lifestyles. The reduction of saturated fat in the diet is based on the lipidic hypothesis, which puts forward the idea that a reduction in the consumption of saturated fat lowers plasmatic cholesterol levels and consequently the rate of heart disease. Many scientific societies and even government institutions have adopted this hypothesis in order to make dietary recommendations that stigmatize animal fat, especially that from meat. However, scientific evidence that has emerged from epidemiological studies and clinical trials has not demonstrated that saturated fat increases the risk of cardiovascular disease. Yet, a low-fat diet, known as a cardio-diet which is composed mainly of carbohydrates, which amount to 50% of its energetic value, and no more than 10% of saturated fats, has become widespread and is currently regarded as a model for healthy eating.

Key words: fat-restricted diet, cholesterol, lipoproteins, cardiovascular disease, dietary fat



Specialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor

Resumen

Por más de 30 años comer saludablemente fue sinónimo de una dieta baja en grasas. A partir de la década de 1950, con la influencia del Dr. Ancel Keys, se responsabilizó a la grasa de la dieta, especialmente la saturada, de los altos niveles de enfermedad cardiovascular que se observan en las poblaciones con hábitos de vida occidental. La reducción en el contenido de grasa saturada en la dieta tiene su fundamento en la hipótesis lipídica, que postula que la disminución del consumo de grasas saturadas reduce los niveles de colesterol plasmático y, en consecuencia, la tasa de enfermedad coronaria. Esta hipótesis fue adoptada por muchas sociedades científicas e incluso por instituciones gubernamentales para redactar recomendaciones dietarias que estigmatizan la grasa de origen animal, especialmente la de la carne de vaca. Sin embargo, la información científica proveniente de los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos no demostró que la grasa saturada incremente el riesgo de enfermedad cardiovascular. Aun así, la dieta hipograsa, conocida por muchos como cardiodieta, compuesta principalmente por 50% de su valor calórico por hidratos de carbono y no más del 10% de grasas saturadas, se ha difundido extensamente y es considerada actualmente como modelo de alimentación saludable.

Palabras clave: dieta hipograsa, colesterol, lipoproteínas, enfermedad cardiovascular, grasa dietaria

El explorador del ártico Vilhjalmur Stefansson y la dieta rica en grasas

El explorador de origen islandés Vilhjalmur Stefansson es uno de los grandes aventureros del siglo pasado. Sus investigaciones en el Ártico han sido un valioso aporte.

Durante el transcurso de sus investigaciones en el Ártico desde 1906 hasta 1918, Stefansson vivió como un esquimal entre los esquimales. Su dieta consistía casi exclusivamente en carne, pescado y agua, sin consumir ningún otro alimento (vegetales, cereales y frutas), tal como lo hacen los esquimales que habitan esa región.

Como la mayoría de los occidentales, Stefansson creía que una nutrición adecuada consistía en la ingesta de una dieta variada rica en frutas, cereales, verduras y moderada en carnes y grasas.

Tal como lo relata el propio Stefansson luego de años de vivir con una dieta consistente exclusivamente en carnes, nunca se sintió mejor en su vida, no había presentado síntomas o signos de déficit nutricional, ni siquiera de escorbuto —una de las enfermedades más temidas por los exploradores—. Sus hazañas en el Ártico no sólo interesaron a sus colegas científicos de la época, sino también a nutricionistas y médicos que creían que una dieta como la que Stefansson consumió en la tierra de los esquimales traería graves consecuencias para la salud.

El Dr. Clarence W. Lieb, del Hospital Bellevue de Nueva York, interesado en la experiencia nutricional de Stefansson, llevó a cabo un estudio clínico para evaluar los efectos de una dieta exclusivamente compuesta por carne. El estudio fue publicado en 1929 en la revista JAMA con el título "Efecto sobre el ser humano de una dieta cárnica exclusiva durante 12 meses".¹ Los participantes de este estudio fueron el propio Stefansson y su colega Andersen, quienes consumieron durante 12 meses una dieta *ad libitum* compuesta exclusivamente por carne.

La ingesta calórica promedio de Stefansson fue de 2 600 Kcal/día, de las cuales 2 100 Kcal fueron de grasas.

Recepción: 5/6/2010 - Aprobación: 3/8/2010

Primera edición, www.sicisalud.com: 5/8/2010

Enviar correspondencia a: Martín Ariel Milmaniene, Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA), 1429, Buenos Aires, Argentina

Andersen ingirió un promedio de 2 620 Kcal/día, de las cuales 2 110 Kcal provenían de las grasas.

Al finalizar el estudio, Stefansson había perdido 2.5 kg, y Andersen, 3 kg, sin cambios clínicos en la vitalidad y en la apariencia de los sujetos. No se informaron alteraciones en el examen odontológico. El pulso, la temperatura y el sueño no registraron cambios durante el estudio. Tampoco existieron alteraciones en el medio interno, incluyendo el nivel de calcio y la densidad ósea.

Stefansson y Andersen no tuvieron necesidad ni compulsión por otros alimentos que no fuesen los permitidos en el estudio. La dieta que experimentaron durante un año, proveyó 100-140 gramos por día de proteínas, un 30% a 40% más elevada que la ingesta promedio de aquel momento. La mayor parte de las calorías consumidas provinieron de las grasas, que correspondieron al 70% a 80% de las calorías totales. Stefansson dedicó parte de su vida a escribir sobre las virtudes de la dieta esquimal, compuesta casi exclusivamente de carnes y pescados ricos en grasas (70% de las grasas totales).

Stefansson conmovió a la nutrición contemporánea al demostrar que una dieta rica en grasas como la que consumen los esquimales y que él mismo había experimentado tanto en el Ártico como en el ensayo clínico controlado en Nueva York era saludable. A pesar de este valioso aporte, las ideas de Stefansson pasaron a la historia de la nutrición, y las grasas se transformarían en responsables de muchos de los padecimientos de la vida occidental.

Ancel Keys, el padre de la hipótesis

El padre de la hipótesis lipídica es sin lugar a dudas el Dr. Ancel Keys, fisiólogo de la Universidad de Minnesota, quien preocupado por el aumento de la enfermedad coronaria (EC) en la población masculina de su país, le preguntó a la audiencia durante la primera conferencia de la Organización de Alimentos y Agricultura de la ONU, llevada a cabo en Roma en 1951, si este incremento podría ser debido a los hábitos dietarios.² Durante esa conferencia le comentan a Keys que en la ciudad de Nápoles la EC era extremadamente rara.

Keys visita Nápoles y confirma la baja prevalencia de EC. La única excepción a esta observación era la minoría de ciudadanos de elevados ingresos económicos, que tenían una dieta rica en carne, en contraste con el resto de la población de bajos recursos que se alimentaba principalmente con pastas, frutas, vegetales y carne sólo una vez a la semana.

Keys también encontró que los niveles de colesterol eran bajos en la población de Nápoles, excepto en la clase alta, y concluyó que existía una asociación entre una dieta rica en carne, grasas, niveles de colesterol sérico y EC.

Keys conocía las estadísticas del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA), que informaban que la dieta americana de principios del siglo pasado contenía 25% menos de fibras y cereales y 25% más de carnes que la consumida en 1950. Como documentó más tarde Gary Taubes, esas estadísticas eran erróneas debido a que fueron inferidas sobre la base de datos de importación y exportación de productos agropecuarios y no sobre el consumo real.³

En poco tiempo, el colesterol se transformó en el villano de la medicina y en uno de los principales responsables de la "epidemia de enfermedad cardiovascular".

Keys se convence de que la dieta americana típica, rica en grasas, especialmente saturadas, es responsable de los altos niveles de colesterol sérico y, en consecuencia, de la

EC, a diferencia de las grasas de origen vegetal que disminuyen los niveles de colesterol.

Para mediados de los años '50 se da a conocer una serie de trabajos experimentales realizados a comienzos de siglo pasado que demostraban la participación del colesterol en la génesis de la aterosclerosis.

En 1913, el investigador ruso Nikolay Anitschkow había registrado que la alimentación de conejos con purificados de colesterol por dos o más meses podía producirles lesiones ateroscleróticas.⁴ En la década de 1950 Anitschkow pasó a ser considerado una celebridad internacional y sus aportes científicos fueron comparados con los de Harvey y Koch.

En 1952, Keys promulgaba la reducción de la grasa dietaria a menos del 30% de las calorías totales, aunque reconocía que la evidencia era escasa. Keys necesitaba evidencia científica sólida que sustentara su hipótesis y para este propósito diseñó un estudio en el que compararía diferentes poblaciones con distintos patrones alimentarios y tasas de EC.

El *Seven Countries Study* (SCS) es considerado la pieza maestra de Ancel Keys, y es referido como legendario debido a su papel en la controversia entre grasas dietarias y EC.⁵

El SCS reclutó 13 000 hombres de edad mediana en 16 poblaciones principalmente rurales de EE.UU., Finlandia, Grecia, Holanda, Italia, Japón y Yugoslavia. Keys eligió estas poblaciones con diferencias sustanciales en sus dietas y tasas de EC para poder demostrar su asociación. El colesterol medio en el este de Finlandia fue superior a 260 mg/dl, mientras que en Japón fue cercano a 160 mg/dl; el número de ataques cardíacos fatales por cada 1 000 individuos en un período de 10 años fue de alrededor de 70 en Finlandia y de 5 en Japón. Cuando se grafican las muertes por EC en función del colesterol sérico para los 7 países, los datos muestran una relación casi lineal, que sugiere que el riesgo de la población es proporcional a los niveles de colesterol.

El SCS encontró también que el nivel de colesterol era proporcional a la ingesta de grasas saturadas y no a la de grasas totales. La contribución de las grasas saturadas sobre el total de las calorías ingeridas fue del 20% para los hombres finlandeses y sólo del 2% para los japoneses, y concluyó que el riesgo poblacional de EC fatal era proporcional a los niveles de colesterol sérico, que a su vez era proporcional a la ingesta de grasas saturadas.

El SCS dejó tres lecciones, según Keys: el colesterol sérico es predictivo de EC; la cantidad de grasas saturadas en la dieta influye en los niveles de colesterol, y en consecuencia en la EC, y una nueva idea para ese momento: que las grasas monoinsaturadas protegen contra la EC.

Para Keys, esta última lección explicaría por qué en algunas regiones de Finlandia y Creta, a pesar de que en ambas se consumían 40% de las calorías totales como grasas, existía una diferencia en la tasa de EC.

En Finlandia, 22% de las calorías provenían de las grasas saturadas y sólo 14% de las monoinsaturadas, mientras que en Creta sólo 8% de las calorías provenían de grasas saturadas y 29% eran monoinsaturadas. Esto también explicaría por qué que la tasa de EC fue más baja en Creta que en Japón.

La hipótesis lipídica no pudo explicar algunos hallazgos del estudio, como por ejemplo que los finlandeses del este tuvieron 3 veces más EC que los del oeste a pesar de tener los mismos hábitos de vida.

El estudio SCS fue considerado en esa época como una evidencia sólida a favor de la hipótesis lipídica. Sin embar-

go el SCS tiene errores metodológicos e interpretativos. Fueron elegidos países como Japón y Finlandia, pero se descartaron otros como Francia y Suiza, donde la tasa de EC era baja y el consumo de grasas saturadas, elevado.

Si bien Keys disponía de datos de 22 países sólo decidió la publicación de los mencionados siete. El SCS es un estudio epidemiológico observacional y prospectivo, por lo tanto sus resultados hablan de asociación entre grasas saturadas, colesterol y EC, pero no establece causalidad.

A pesar de estas consideraciones, el SCS se transformó en uno de los estudios fundamentales de la nutrición moderna y en pilar de la hipótesis lipídica, que postula que la dieta occidental y particularmente la americana es aterogénica debido a su alto contenido en grasas saturadas que elevan el colesterol plasmático.

Grasas saturadas

La nutrición moderna, siguiendo los consejos de las guías oficiales publicadas por las principales sociedades científicas del mundo y avaladas por el ámbito académico, recomienda una dieta rica en hidratos de carbono y baja en grasas –especialmente saturadas– como una medida no farmacológica para prevenir la enfermedad cardiovascular (ECV).

El principal argumento en contra de las grasas saturadas consiste en que éstas aumentan el nivel de colesterol plasmático. Sin embargo, varios estudios demostraron que poblaciones con dietas ricas en grasas saturadas presentaban bajos niveles de colesterol plasmático.⁶

Ensayos clínicos que evaluaron el efecto metabólico de dietas hipohidrocarbonadas informaron que el nivel de colesterol total y asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) fue similar a los que reciben la clásica dieta baja en grasas saturadas a pesar de que los primeros consumen 3 a 7 veces más grasas saturadas.⁷ Lo aterogénico no parece ser el nivel de colesterol plasmático sino las lipoproteínas que lo transportan, aunque no todas las lipoproteínas tienen el mismo poder aterogénico; las LDL pequeñas y densas son más aterogénicas que las LDL grandes y boyantes.⁸ De esta manera, los niveles plasmáticos de colesterol contenidos en las LDL nada dicen sobre su forma, tamaño y número.

La restricción de los hidratos de carbono habitualmente disminuye notablemente el perfil aterogénico de las lipoproteínas aunque puede elevar levemente los niveles de colesterol total y el de las LDL, a pesar de que la ingesta de grasa total y saturada suele ser mayor que en las dietas hipograsas.⁹

Para que la hipótesis lipídica sea tomada como válida no alcanza con demostrar que las grasas saturadas influyen en los niveles de colesterol, sino que la reducción en su ingesta disminuye la mortalidad cardiovascular y total. Pero son pocas las pruebas científicas que sustentan esta noción.

El Dr. Uffe Ravnskov encontró que en por lo menos 30 estudios de cohortes y casos y controles que incluyeron más de 300 000 personas, aquellas que presentaron EC no ingirieron más grasas saturadas que los demás.⁶

En 2001 se publicó una revisión sistemática que incluyó 27 ensayos clínicos en más de 30 000 sujetos en donde la intervención consistía en la reducción de la ingesta de grasas totales, grasas saturadas, colesterol o el cambio de grasas saturadas por insaturadas.¹⁰ Los autores informaron que no existieron diferencias significativas en la mortalidad total y por ECV entre el grupo control y el de intervención. En varios de los ensayos clínicos incluidos en esa revisión, la reducción en las grasas saturadas se acompañó de su reemplazo por hidratos de carbono o por grasas insaturadas.

En el ensayo clínico controlado de intervención dietaria más grande realizado hasta la fecha, el *Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial*, se asignó aleatorizadamente a más de 48 000 mujeres posmenopáusicas a una dieta baja en grasas o a un grupo control con una dieta habitual.¹¹ Luego de un seguimiento de 6 años, no hubo diferencia entre los grupos en la incidencia de EC no fatal y ECV total, incluyendo accidente cerebrovascular.

Archives of Internal Medicine publicó en 2009 una revisión sistemática sobre las pruebas existentes acerca de la asociación causal entre factores dietarios y EC.¹² Se incluyeron en este análisis 146 estudios prospectivos de cohortes y 43 ensayos clínicos aleatorizados y controlados publicados desde 1950 hasta junio de 2007. Mediante análisis estadísticos sofisticados (criterios de Bradford Hill), no se encontró asociación causal entre la ingesta de grasas totales y saturadas con la aparición de EC.

En septiembre de 2009, la Organización Mundial de la Salud, en conjunto con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), publicó un informe titulado "Grasas y ácidos grasos en la nutrición humana".¹³ Una de las secciones de esta publicación se ocupa de la extensa información existente sobre la asociación entre ingesta de grasas y ECV; los investigadores comunicaron que no existe influencia de las grasas totales y saturadas en la aparición de ECV. Sin embargo, este trabajo continúa recomendando limitar la ingesta de grasas saturadas a no más del 10% de la ingesta calórica total para mantener normales los niveles de colesterol y reducir el riesgo de ECV.

Por último, el metanálisis de estudios prospectivos más reciente es el efectuado por Ronald M. Krauss y colaboradores, acerca de la asociación de grasas saturadas y ECV.¹⁴ Este estudio, que incluyó 347 747 personas seguidas durante 5 a 23 años, encontró que la ingesta de grasas saturadas no se asoció con un incremento en el riesgo de EC, accidente cerebrovascular o ECV.

De esta manera, la evidencia científica proveniente de los estudios prospectivos, ensayos clínicos aleatorizados y controlados y de los metanálisis de estos estudios no demuestra que la reducción de la ingesta de grasas totales y saturadas sea efectiva para prevenir la ECV.

Ciencia por un comité y la dieta 55-30-15

Llegado este punto se hace difícil sostener la hipótesis lipídica. Si embargo, para la opinión médica actual, los medios de comunicación, la opinión pública y los organismos gubernamentales; las grasas de la dieta, especialmente las saturadas, son uno de los principales factores de riesgo para EC y mortalidad cardiovascular.

Para que una hipótesis se transforme en paradigma requiere un marco ideológico propicio. El viernes 14 de enero de 1977, cuando el senador estadounidense George McGovern anunció la publicación del documento "*Dietary goals for the United States*",¹⁵ fue la primera vez que una institución gubernamental aconsejó a sus ciudadanos cómo mejorar la salud modificando su dieta, en este caso reduciendo el consumo de grasas.¹⁶

Los integrantes del Comité conocían el consejo nutricional de la *American Heart Society* que recomendaba limitar la ingesta de grasas. El documento aconsejaba aumentar el consumo de hidratos de carbono hasta un 55% a 60% de las calorías totales, disminuir la ingesta de grasas desde el 40% (el promedio nacional de EE.UU. en ese momento) hasta el 30% del total calórico con no más de 10% de grasas saturadas. Para conseguirlo el informe

aconsejaba reducir el consumo de carnes, huevos y lácteos.

La *American Medical Association* argumentó en contra de la recomendación. Influidos por el documento de McGovern, el Department of Health and Human Services y USDA publican cada 5 años, desde 1980, la *"Dietary guidelines for America"*; esta guía recomienda una ingesta de grasas saturadas menor del 10% y con un contenido de grasas totales no mayor del 35% del valor calórico total.

En la década de 1990, la USDA lanzó su recomendación alimentaria en forma de pirámide, cuya base está constituida por hidratos de carbono y los productos animales

relegados a la parte superior, con la intención de reducir el contenido de grasas en la dieta. De esta manera se dio forma a una transición alimentaria hacia una dieta rica en hidratos de carbono y reducida en productos animales sobre la base de una débil evidencia científica.

Conclusión

La hipótesis lipídica postula que la disminución en la ingesta de grasas saturadas reduce los niveles de colesterol plasmático y por consiguiente el riesgo de ECV. Sin embargo, ninguna evidencia sólida demostró hasta el presente su validez científica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

1. Lieb CW. The effects on human beings of a twelve months exclusive meat diet. *J Am Med Assoc* 93(1):20-22, 1929.
2. Rosch PJ. Cholesterol does not cause coronary heart disease in contrast to stress. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 1-6, 2008.
3. Taubes G. Good calories, bad calories. Anchor Books, Nueva York, 2008.
4. Anitschkow NN, Chalatorov S. Ueber experimentelle cholester-insteatose: Ihre Bedeutung für die Ensyehung einiger pathologischer Proessen. *Centrbl Allg Pathol Pathol Anat* 24:1-9, 1913.
5. Keys A. Seven countries: A multivariate análisis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1980.
6. Ravnskov U. The questionable role of saturated and poly-unsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J Clin Epidemiol* 51:443-60, 1998.
7. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial

- (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 359:229-41, 2008.
8. Volek JS, Fernandez ML, Feinman RD, Phinney SD. Dietary carbohydrate restriction induces unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acids partitioning, and metabolic syndrome. *Progress in Lipid Research* 47:307-318, 2008.
9. Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction improves the features of metabolic syndrome. Metabolic syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutrition & Metabolism* 2:31, 2005.
10. Hooper L, Summerbell CD, Higgins J, Thomson RL, Capps NE, Davney Smith G, Riemersman RA, Ebrahim S. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 322:757-63, 2001.
11. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, et al. Low-fat

- dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 295:655-66, 2006.
12. Mente A, Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Int Med* 169(7):659-669, 2009.
13. Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 55:173-201, 2009.
14. Siri-Tarantino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 91:535-46, 2010.
15. Dietary goals for the United States. Prepared by the staff of the select comité on nutrition and human needs United State Senate. Washington, 1977.
16. Taubes G. The soft science of dietary fat. *Science* 291(5513):2536-2545, 2000.

Consecuencias fisiopatológicas de la asociación entre obesidad y asma

Obesity and asthma: physiopathological implications



Hugo Ghiani, Columnista Experto de SIIC
Presidente Electo de la Asociación Argentina de Alergia e Inmunología
Clínica, Buenos Aires, Argentina

Abstract

There is evidence in medical literature that reinforces our awareness that obese patients are prone to suffer from bronchial asthma, no matter their age or gender. However, it is not clear which agents cause this. It has been suggested that the associated co-morbidities; hormonal changes, hyper caloric diet, lack of exercise, genetic factors and immunological mechanisms caused by cellular factors released by adipose tissue may be responsible for the mechanical effects that influence the respiratory system's function in obese people. The aim of this revision is to analyze the latter issue. Adipose tissue is formed by two types of tissue; white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue. White adipose tissue is located beneath the skin (subcutaneous fat) and around the internal organs (visceral fat). From the immune-inflammatory point of view, WAT plays a primary role. Adipocytes and macrophages are very important cells characterized by the production of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Leptin, with a pro-inflammatory effect, and adiponectin with an anti-inflammatory effect are adipokines released by adipocytes. TNF-alpha is produced by macrophages which could have a pro-inflammatory action. WAT produces other cytokines which affect the respiratory tract. So far, it has been impossible to confirm conferred that asthma in obese people is the consequence of these immune mechanisms.

Key words: asthma, obesity, adipokines, citokines, adipose tissue



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

Introducción

Para comenzar a analizar del impacto de la obesidad en la inflamación asmática es necesario definir primero qué se entiende por obesidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza como variable para su determinación el índice de masa corporal (IMC), que es el cociente entre el peso, medido en kilogramos, sobre la talla, en metros, elevada al cuadrado. De esta forma se clasifica como de bajo peso a las personas con un IMC < 18.5 kg/m²; de peso normal a las que se encuentran entre 18.5 y 25 kg/m²; se considera sobrepeso entre 25 y 30 kg/m², y obesas a aquellas con IMC superior a 30 kg/m². La *American Heart*

Resumen

La bibliografía ofrece información de que la obesidad predispone a padecer asma bronquial, sin importar la edad ni el sexo; pero no está claro cuáles son los agentes causales. Se postula como responsables a los efectos mecánicos que influyen sobre la función respiratoria en los obesos, las enfermedades comórbidas, la influencia hormonal, la dieta hipercalórica, sumado a la falta de ejercicio, factores genéticos y los mecanismos inmunológicos causados por los mediadores celulares liberados por el tejido adiposo. El tejido adiposo está formado por dos partes, el marrón y el blanco. Este último se encuentra a nivel subcutáneo y visceral. Desde el punto de vista inmunitario-inflamatorio es el tejido adiposo blanco el que desempeña el papel principal. Adipocitos y macrófagos son células que cobran relevancia por ser productoras de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La leptina, de efecto proinflamatorio, y la adiponectina, antiinflamatoria, son adipoquinas secretadas por los adipocitos. El factor de necrosis tumoral alfa es producido por macrófagos y tendría una acción proinflamatoria. El tejido adiposo blanco produce también otras citoquinas con efectos sobre el tracto respiratorio. Hasta la fecha no se puede afirmar que el asma de los obesos sea consecuencia de estos mecanismos inmunes.

Palabras clave: asma, obesidad, adipoquinas, citoquinas, tejido adiposo

Association a su vez divide la obesidad en moderada—con un IMC entre 30 y 35 kg/m²—; grave, entre 35 y 40 kg/m², y mórbida cuando el IMC es superior a los 40 kg/m².

En la literatura hay innumerables trabajos que encuentran la obesidad como un factor predisponente para la aparición de asma, tanto en adultos,¹⁻¹⁸ como en niños.¹⁹⁻³⁴ Otras tantas investigaciones buscan relacionar la obesidad con la atopía.³⁵⁻⁴¹ Hay estudios que demuestran que los obesos padecen formas más graves de asma que las personas con peso normal.⁴²

También hay trabajos que prueban que en los asmáticos los días libres de síntomas disminuyen a medida que aumenta el índice de masa corporal.⁴³

Incluso un metanálisis publicado en el 2007 concluye que los obesos tienen un 50% más probabilidades de padecer asma que las personas de peso normal, como también que la incidencia es similar en ambos sexos.⁴⁴

Ultimamente ya no sólo se relaciona la obesidad con el asma sino que también se demostró que en las mujeres,

el diámetro de cintura mayor de 88 cm aumenta el riesgo de asma más allá del IMC.⁴⁵

El problema empieza cuando se intenta explicar cómo y por qué la obesidad aumenta el riesgo de contraer asma. Cuáles son actores fisiopatológicos que participan en este hecho. Son los efectos mecánicos de la obesidad como el aumento del trabajo respiratorio; el incremento del consumo de O₂ y la producción de CO₂; es la restricción pulmonar (aumenta el trabajo respiratorio, reduce la capacidad residual funcional, causa el cierre temprano de la vía aérea y reduce la ventilación máxima); son las comorbilidades de la obesidad como la hipertensión arterial, las dislipidemias, el reflujo gastroesofágico, la diabetes tipo 2 y las apneas que casi siempre están presentes en las personas obesas; es la influencia hormonal, principalmente en las mujeres; es el tipo de dieta altamente calórica sumado a la falta de actividad física; es causada por factores genéticos, como por ejemplo el gen de la familia de moléculas *resistin-like molecules b* (RELM-b), que se vincula con la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y asma en ratas; es debido primordialmente a los procesos inmunitarios desencadenados por el tejido adiposo, o es la suma de todos los factores.

De ahora en adelante se revisará la información existente respecto del papel que desempeñan los mecanismos inmunitarios provocados por el tejido adiposo.

Mecanismos inmunitarios

Antes de abordar el tema es necesario repasar la anatomofisiología del tejido adiposo. Está formado por dos tipos de tejido, el tejido adiposo marrón, cuya función principal estaría limitada a mantener el calor corporal, especialmente en los neonatos, y el tejido adiposo blanco, que representa el mayor porcentaje y que funciona como reservorio de energía. A su vez, este último se encuentra localizado subcutáneo y a nivel visceral y es el que participaría activamente en los procesos de inflamación inmunitaria.

Si bien está constituido por distintos tipos celulares, desde el punto de vista inmunitario-inflamatorio los más importantes son los macrófagos y los adipocitos. Los primeros son originados en la médula ósea y migran hacia el tejido adiposo blanco, donde, ya maduros, pueden unirse formando células gigantes multinucleadas similares a las de los granulomas. Son la principal fuente de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) además de producir interleuquina 6 (IL-6), proteína quimiotáctica de macrófagos 1, otras citoquinas y quimioquinas, y probablemente las adipoquinas resistina y adiposina. El término adipoquinas se refiere a aquellas citoquinas que son producidas casi exclusivamente por el tejido adiposo blanco. Los adipocitos tienen la característica de no dividirse, aunque pueden aumentar su diámetro hasta 20 veces y su volumen cientos de veces. Producen las adipoquinas más importantes desde el punto de vista inflamatorio: leptina, adiponectina, visfatina y adiposina; además de liberar también IL-6, proteína quimiotáctica de macrófagos, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno y otros factores. Hay una serie de mediadores que también son producidos por el tejido adiposo blanco pero todavía no se conoce a ciencia cierta su origen; tal es el caso del antagonista del receptor de la IL-1, la proteína C-reactiva (PCR), la eotaxina, las IL 18 y 8, y la proteína macrofágica 1.⁴⁶

La leptina, que tendría un papel proinflamatorio importante, se encuentra elevada en los obesos asmáticos incluyendo a los niños.⁴⁷

Esta adipoquina es una proteína de 16 kDa. Su papel primordial es controlar el apetito estimulando el centro

hipotalámico de la saciedad. Protege a los linfocitos T (LT) de la apoptosis, incrementa la proliferación de LT *naive* y disminuye la población de LT de memoria. Los activa produciendo un cambio hacia la línea LT *helper* 1 productores de IL-12. A nivel monocítico aumenta la activación y la liberación de citoquinas además de incrementar la fagocitosis. En la célula endotelial aumenta la expresión de moléculas de adhesión y promueve el estrés oxidativo. También disminuye la activación del sistema nervioso simpático aumentando el tono de la musculatura lisa bronquial.⁴⁶

La leptina tiene como blanco los eosinófilos a través de los receptores que presentan en su membrana, produce un aumento considerable de su supervivencia,⁴⁸ y también produciría un aumento de los polimorfonucleares (PMN), principalmente neutrófilos, en la vía aérea de los asmáticos luego de la provocación con endotoxina.⁴⁹

No cabe duda de que la leptina y su receptor están involucrados en la homeostasis del epitelio bronquial del asmático; curiosamente, su expresión decrece en el asma no controlada grave y se correlaciona en forma inversa con el proceso de remodelación de la vía aérea,⁵⁰ que a su vez está promovido por el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta).

La otra adipoquina importante es la adiponectina. Circula a niveles de microgramos, a diferencia de los nanogramos en que lo hace la leptina. Su papel principal es la regulación de la sensibilidad a la insulina y se comporta como un mediador antiinflamatorio. Es producida en forma de monómeros, que luego se unen constituyendo trímeros. La unión de tres a cuatro trímeros forma oligómeros. A nivel sérico no circula en la forma monomérica. La actividad leucocitaria regularía su función a través de la elastasa, que cliva la molécula. En los obesos se encuentra en valores significativamente menores que en las personas de peso normal. Esto probablemente sea consecuencia de que el FNT-alfa, aumentado en personas con IMC elevado, frenaría su producción.⁴⁶

La adiponectina incrementa la glucogenólisis y la oxidación de ácidos grasos, además de disminuir la gluconeogénesis, la fagocitosis macrofágica y la proliferación de la línea mielomonocítica. A nivel de los monocitos reduce la liberación de FNT-alfa e IL-6 e incrementa la de IL-10 y del antagonista del receptor de la IL-1, esto se debería a un efecto inhibitorio sobre el factor de transcripción factor nuclear kappa B (NFkB). En la célula endotelial produce la disminución de la expresión de moléculas de adhesión, como las moléculas de adhesión vascular (VCAM), de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y selectina E. También produciría la reversión del efecto de la resistina.⁴⁶

La provocación con aeroalérgenos a pacientes asmáticos sensibilizados no modifica los niveles de adiponectina.⁵¹

La resistina, que debe su nombre a la resistencia a la insulina, pertenece a la familia de las moléculas RELM. En las personas obesas su nivel sérico puede estar aumentado, normal o disminuido. Se produce en los macrófagos del tejido adiposo blanco estimulados por citoquinas proinflamatorias. En las células endoteliales aumenta la producción de la proteína 1 quimiotáctica de macrófagos así como la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1. Incrementaría la actividad del factor de transcripción NFkB en todas las células blancas, y a nivel linfocitario produciría un cambio hacia la línea T *helper* 2.⁵²

La adiposina y la visfatina son las adipoquinas menos estudiadas. La primera de ellas es el factor D, que restringe

la vía alterna del complemento, es liberada tanto por adipocitos como por macrófagos/monocitos y sus niveles séricos pueden estar normales o aumentados en los obesos. La visfatina es producida y secretada casi exclusivamente por el tejido adiposo blanco visceral, activa el receptor de insulina, se comporta como factor estimulante de colonias pre-B y prolongaría la vida de los neutrófilos. El inhibidor 1 del activador del plasminógeno inhibe las vías de la plasmida y fribrinolítica, es liberado por los adipocitos y se encuentra aumentado en los obesos. En la vía aérea contribuiría en la producción de hiperreactividad bronquial (HRB) y cumpliría un papel importante en el proceso de remodelación del paciente asmático.⁴⁶

El 30% de la IL-6 es producida y liberada por el tejido adiposo blanco. Sus niveles se encuentran aumentados en los sujetos obesos y cumple un papel fundamental en la estimulación, crecimiento y activación de los linfocitos B maduros. El FNT-alfa es liberado por los macrófagos y produce un incremento en la producción de citoquinas del tipo LT *helper* 2; incrementa la contractilidad del músculo liso bronquial e induce la HRB. Tiene la capacidad de aumentar la producción de leptina y de IL-6 y de frenar la de adiponectina.⁴⁶

La eotaxina, una quimioquina del grupo CC, potente activadora y quimiotáctica de eosinófilos, también se encuentra elevada en los individuos obesos, es producida mayormente por el tejido adiposo blanco visceral. Luego de activar los eosinófilos provoca la liberación de IL 4, 5 y 13 y de las proteínas catiónicas, básica mayor y otras que causan daño en el epitelio bronquial.⁵³

El alto IMC con niveles aumentados de PCR está relacionado con un incremento en la gravedad del asma, por lo menos en los niños.⁵⁴ El estudio del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) en los asmáticos, 20 minutos después de la prueba de provocación con metacolina, muestra que en los obesos se produce un retraso en la recuperación. Si bien esto puede ser debido a la inflamación inmunitaria analizada, también puede ser atribuido a los cambios estructurales que presentan en la vía aérea, como también a otras causas.⁵⁵

Cuando se busca relacionar la obesidad con la inmunoglobulina E (IgE) se encuentra un número menor de estudios y en la mayoría de ellos no se establece dicha relación. Algunos, como el realizado por Matsuda y su grupo en Kurume, Japón, encontraron una correlación positiva entre IgE y leptina; pero dicho estudio cuenta con muy pocos casos para ser significativo; además, si bien existen hallazgos de que la obesidad predispone al asma, hasta la fecha no hay trabajos epidemiológicos que demuestren lo propio respecto de la rinitis, la dermatitis atópica, la urticaria u otras atopias.⁵⁶

Por el contrario, trabajos más recientes concluyen que los individuos obesos no atópicos tienen más riesgo de

padecer asma que los atópicos.⁵⁷ También se estudió qué ocurría con el óxido nítrico exhalado (ONE) en pacientes asmáticos obesos. Los resultados fueron opuestos a los esperados, es decir que la asociación entre ellos fue negativa, a mayor IMC menores cantidades de ONE.⁵⁸

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los recuentos de células del *septum* bronquial realizados en asmáticos y no asmáticos con distinto IMC.⁵⁹

Más aun, hay estudios que muestran que la obesidad está relacionada con el asma en adultos, pero no se encontró un papel significativo de la leptina, la adiponectina y la PCR.⁶⁰ Otros encontraron una asociación inversa entre adiponectina y ONE y sus autores manifiestan que es improbable que la leptina y la adiponectina sean los responsables de la asociación entre asma y obesidad.⁶¹

Discusión

Por todo lo expuesto y analizando la información científica actual, se debe coincidir con la revisión de Matricardi y col., que si bien sólo hace referencia a la relación entre obesidad y asma en niños, es aplicable a cualquier edad. En esa revisión se destaca que todavía hay más preguntas que respuestas. ¿Es consistente la información aportada que vincula la obesidad con el asma en los niños? Todos los estudios longitudinales analizados confirman la relación entre asma y obesidad en niños. Los de sección cruzada no. ¿Cuáles son los fenotipos asmáticos involucrados? La asociación entre obesidad y atopía no pudo ser demostrada aún. Los datos obtenidos son confusos y controversiales. ¿Qué comienza primero, el asma o la obesidad? Los trabajos incluidos en la revisión descartan que el asma pueda causar obesidad. ¿Esta asociación afecta sólo a las niñas? Se podría afirmar que sólo en algunos "períodos ventana" del desarrollo. ¿La obesidad es causa de asma o sólo la empeora? La limitación respiratoria de los niños obesos asmáticos está más relacionada con su percepción sintomática que con el agravamiento del asma.⁶²

Conclusión

Se puede afirmar que se observa una disminución notable de los días libres de asma con el aumento del índice de masa corporal y que ya sea la obesidad un factor etiológico del asma o un factor agravante de asma preexistente hay datos objetivos que demuestran que la reducción de peso en los sujetos obesos mejora tanto la sintomatología como la función respiratoria.

Debido a la falta de certezas en los conocimientos actuales es que se regresa a la pregunta inicial: ¿cómo y por qué la obesidad aumenta el riesgo de contraer asma? Seguramente, con mayor número de estudios comencemos a encontrar la respuesta.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

1. Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health

Survey. *Am J Epidemiol* 150:255-262, 1999.

2. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 56:4-8, 2001.

3. Celedon JC, Palmer LJ, Litonjua AA, et al. Body mass index and asthma in adults in families of subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1835-1840, 2001.

Relación de los cánceres de próstata y de mama con el consumo de alcohol

Prostate and breast cancer: their relationship with alcohol intake



Gerardo Castro, Columnista Experto de SIIC
Presidente del Centro de Investigaciones Toxicológicas (Ceitox, Citedef-Conicet), Buenos Aires, Argentina

José A. Castro, Asociación Toxicológica Argentina, Buenos Aires, Argentina

Abstract

In addition to smoking and diet, alcohol intake is one of the most important risk factors for human cancers. Body areas associated with this risk include the upper aerodigestive tract, liver, colon, and rectum, and with a lesser degree of certainty, the stomach, prostate, and lungs. Here we discuss the mechanism by which alcohol consumption advances cancer induction at the initiation and promotion stages of breast and prostate cancers. Special emphasis is placed on the need for ethanol biotransformation into mutagenic/carcinogenic acetaldehyde, and the stimulation of a free radical generation process of the alcohol itself and the production of some reactive oxygen species (ROS). In recent studies in our laboratory we have found new metabolic pathways for the in situ production of reactive metabolites of ethanol in the prostate and breasts of rats and the occurrence of associated cellular damage. We were able to visualize the stimulatory effect of alcohol consumption on the activation of other environmental carcinogens, its ability to hinder the repair process of damaged DNA, its effects on the immune system and on the progression of the carcinogenic process. We also suggest some preventive measures that could be applied apart from avoiding the consumption of alcoholic beverages, which contain protective substances that are components of the usual daily diet.

Key words: alcohol, breast, prostate, cancer



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

Consumo de alcohol, dieta y cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el noveno en importancia en el mundo y el primero en incidencia entre los varones en muchos países de Occidente.¹ Los factores de riesgo analizados muestran la posible correlación con la dieta. Los estudios epidemiológicos que intentaron relacionar este cáncer con el consumo elevado de bebidas alcohólicas han provisto resultados positivos o conflictivos.²⁻⁸ Además, al-

Resumen

Además del hábito de fumar y de la alimentación, el consumo de alcohol es uno de los factores de riesgo más importantes para los cánceres humanos. Las localizaciones del organismo asociadas con este riesgo incluyen el tracto aerodigestivo superior, hígado, mama, colon, recto y, con algún grado de incertidumbre, estómago, próstata y pulmón. Aquí analizamos el mecanismo por el cual el consumo de alcohol promueve la inducción de cáncer en las etapas del proceso de iniciación y promoción de los cánceres de mama y de próstata. Se hace énfasis especialmente en la necesidad de una biotransformación del etanol al mutágeno/carcinógeno acetaldehído y de la estimulación de un proceso de generación de radicales libres del propio alcohol y de especies reactivas de oxígeno. En recientes estudios en nuestro laboratorio encontramos nuevas vías metabólicas para la generación *in situ* de metabolitos reactivos del etanol, en mama y próstata de rata y la aparición de un daño celular asociado. Visualizamos el efecto estimulador del consumo de alcohol sobre la activación de otros carcinógenos ambientales, su capacidad para inhibir procesos de reparación de daños en el ADN, sobre el sistema inmunitario y en la progresión del proceso carcinogénico. Señalamos posibilidades preventivas que surgen más allá de evitar el consumo de bebidas alcohólicas, que involucran sustancias protectoras componentes de la dieta.

Palabras clave: alcohol, mama, próstata, cáncer

gunos estudios epidemiológicos sugieren que el alcoholismo grave podría incrementar significativamente la incidencia de cáncer de próstata.⁷

Recientemente, la evidencia epidemiológica sobre alguna correlación entre el hábito de beber y un riesgo mayor para este tipo de cáncer ha ido en aumento. Se identificaron varios factores de riesgo potenciales pero aun así su etiología permanece desconocida en gran medida.⁹ Una considerable cantidad de información sugiere que tanto factores ambientales como genéticos juegan un papel relevante en el origen y evolución del cáncer de próstata. En tal sentido, varios autores señalan la importancia de la convergencia entre susceptibilidad genética, predisposición a las infecciones y mecanismos de defensa celular deficientes contra el estrés oxidativo.⁹⁻¹¹

El consumo excesivo de alcohol tiene efectos graves sobre la función reproductiva masculina. Existe una importante cantidad de estudios epidemiológicos que demues-

Recepción: 30/5/2010 - Aprobación: 30/8/2010
Primera edición, www.siicsalud.com: 20/9/2010

Enviar correspondencia a: Gerardo Castro, Centro de Investigaciones Toxicológicas (Ceitox, Citedef-Conicet), Buenos Aires, Argentina
ata@dd.com.ar

Patrocinio: Las investigaciones de nuestro laboratorio mencionadas en este trabajo han contado con el financiamiento de CONICET, de ANPCyT y de la Universidad Nacional de General San Martín.

tran que ese consumo está asociado con una producción significativamente disminuida de testosterona y atrofia testicular.^{12,13} Resultados equivalentes se han obtenido en animales de laboratorio y en ellos pudo verificarse que una parte importante de esos efectos deriva de acciones directas del etanol sobre los testículos, que conducen a reducir la producción de la hormona.^{14,15} Otro efecto importante del consumo excesivo de alcohol sobre la función reproductiva masculina concierne al daño que produce sobre la función de la próstata. En este caso es muy poco lo que se conoce sobre el mecanismo por el cual el alcohol produce los efectos dañinos sobre las células epiteliales de la próstata humana y de animales de laboratorio.¹⁶ Esos efectos se vinculan de algún modo con la incidencia de la hiperplasia prostática benigna (HPB) y su tratamiento, y también con la promoción del cáncer de próstata, en el caso de los alcohólicos graves.¹⁶ En efecto, varias revisiones sobre el tema de la HPB muestran que el consumo de alcohol se relacionaba de manera inversa con la incidencia total de HPB.^{17,18} En el caso de la HPB el alcohol actuaría produciendo muerte celular en las células epiteliales de la próstata y esto explicaría el efecto terapéutico que se logra cuando se lo administra transuretralmente a pacientes que padecen HPB.¹⁹ La relación potencial entre el consumo de alcohol y la promoción del cáncer de próstata es mucho más compleja y dependiente fundamentalmente de la cantidad de etanol que se ingiere. Esto ha llevado a conflictos de opinión que varían entre quienes consideran que el consumo de alcohol no conduce al cáncer y otros que sí encuentran una correlación positiva en los alcohólicos graves o en determinadas poblaciones.^{8,16} Es importante tener en cuenta en este contexto que la factibilidad para una relación causal en la carcinogénesis química depende habitualmente tanto de factores genéticos como de otros ambientales de exposición al carcinógeno. La probabilidad depende de que exista una razón mecanicista plausible que la avale.⁴ En el caso del alcohol considerado como un carcinógeno esa posibilidad proviene de verificar si en la próstata se producen interacciones entre el etanol y componentes celulares críticos del tejido prostático, de una manera equivalente a lo que se considera en la génesis de los cánceres que el alcohol promueve en otros órganos. Los procesos involucrados incluyen la metabolización de acetaldehído y a radicales libres, la promoción de estrés oxidativo, las interacciones con componentes celulares relevantes como proteínas, ADN, lípidos y otros.^{9-11,16,20}

Estos criterios probaron ser acertados para la comprensión de los mecanismos de la acción carcinogénica del alcohol en el hígado,²⁰⁻²² el tracto aerodigestivo superior¹ y la mama.²³ En estos casos fue crítico conocer la capacidad *in situ* para generar metabolitos como el acetaldehído, un mutágeno considerado responsable en gran parte del proceso de iniciación de la carcinogénesis, y también la producción local de radicales libres y de estrés oxidativo, como un factor de peso en la promoción tumoral de las células iniciadas. Los factores hormonales actuando sobre el tejido en cuestión también tienen una participación relevante (p. ej. Estrógenos, en el caso de mama) en la tumorigénesis.^{24,25}

En el caso concreto de la próstata, nuestro laboratorio generó recientemente información básica que sugiere que la relación entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer de próstata es factible. Los resultados obtenidos incluyen el hallazgo de que el etanol puede metabolizarse en el tejido prostático ventral de rata, tanto en la fracción citosólica como en el retículo endoplásmico, generando acetaldehído y radicales libres 1-hidroxietilo.^{26,27} Posterior-

mente pudimos demostrar que el acetaldehído puede acumularse en el tejido prostático²⁸ y que también a nivel del citosol puede generar radicales acetilo.²⁹ La acumulación de acetaldehído se debe en gran parte a los bajos niveles tisulares de la enzima aldehído deshidrogenasa (AldDh). La generación de acetaldehído y también de los radicales libres acetilo se debe en parte a la presencia en la próstata ventral de la enzima xantino oxidoreductasa y de una actividad enzimática microsomal dependiente de NADPH. Por otra parte, la actividad alcohol deshidrogenasa es muy pequeña.²⁸ Encontramos que existe una actividad CYP2E1 inducible por el consumo repetido de alcohol, cuya presencia puede ser relevante para comprender no sólo la generación de acetaldehído sino también la promoción de estrés oxidativo en tales circunstancias.²⁸

No obstante, la presencia del CYP2E1 puede ser relevante para comprender otras razones que ayudan a explicar las dificultades con que se encuentra la epidemiología para establecer un vínculo entre el consumo excesivo de alcohol y el cáncer de próstata. En efecto, la presencia de CYP2E1 en la próstata y el hecho de que su actividad pueda incrementarse debido al consumo repetido de alcohol, volvería a este tejido más susceptible a la acción de otros carcinógenos que requieren de este citocromo para metabolizarse a la forma carcinogénica. Un gran número de procarcinógenos utiliza al CYP2E1 para producir daño sobre el ADN.^{30,31} Otros citocromos pueden ser inducidos (como el CYP3A, que es inducible por alcohol aunque menos intensamente que el 2E1), y estar participando en la transformación oxidativa del etanol. Estos CYP han sido detectados en la próstata humana y estarían vinculados con los cánceres de próstata humanos de origen desconocido.³²⁻³⁵

En coherencia con estas opiniones se ubica nuestra hipótesis de trabajo sobre la relevancia del metabolismo *in situ* produciendo metabolitos con capacidad mutagénica o que depriman las defensas celulares (lo cual aumenta la susceptibilidad del tejido prostático hacia el estrés oxidativo).

Está bien establecido que el etanol induce daño celular, toxicidad y efectos carcinogénicos en el hígado y en otros órganos, y que esto está relacionado con la biotransformación del alcohol a metabolitos reactivos tales como el acetaldehído y los radicales libres 1-hidroxietilo e hidroxilo, entre otros.²⁰⁻²² Estas moléculas reactivas causarían sus efectos dañinos luego de unirse covalentemente a moléculas blanco críticas para la célula, tales como proteínas o lípidos o ácidos nucleicos y por promoción de alteraciones inducidas por estrés oxidativo, incluyendo peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y de ácidos nucleicos.

Varias sustancias naturales derivadas de los alimentos han merecido la atención de la ciencia con el objetivo de identificar potenciales terapias preventivas del cáncer de próstata. La vitamina E, el selenio, la vitamina D, los polifenoles del té verde y de la soja, y el licopeno han sido examinados en estudios en seres humanos.³⁶ En otro estudio se observó que el consumo de vino tinto (con alto contenido de resveratrol) no influía sobre el riesgo de cáncer de próstata en la población estudiada, que era de bebedores moderados de alcohol.³⁷ En el caso de la vitamina E y el selenio se concluyó que la suplementación dietaria no ejercía un efecto benéfico sobre el riesgo de este cáncer. Algunos sostienen que sólo sería importante en el caso de aplicarse sobre una población que presentara una deficiencia en alguno de estos micronutrientes³⁸ y que esto explicaría la aparente contradicción con estudios anteriores, que sí demostraban un efecto protector. Otros factores

de confusión a la hora de comparar estudios pueden ser las diferentes dosis ensayadas, en distintas formulaciones, a diferentes edades, o sobre distintos períodos de tiempo. Desafortunadamente, la mayor parte de la literatura acerca de la influencia de estos compuestos sobre el cáncer de próstata es epidemiológica y retrospectiva. Esto hace que la escasez de estudios con control de casos haga difícil desde la clínica hacer recomendaciones sobre suplementación con estas sustancias, particularmente cuando muchos de estos compuestos no presentan evidencia de toxicidad y se encuentran naturalmente en los alimentos. Independientemente de estos problemas, el potencial de beneficio de estos compuestos naturales merece un intenso esfuerzo de investigación y permitirá anticipar el diseño más orientado de estudios futuros de ensayos clínicos, incluso evaluando combinaciones de algunas de estas sustancias. Mientras que los resultados de este tipo de investigaciones clínicas son conflictivos, quizá lo más importante es que ha movido el interés de la investigación experimental para focalizar sobre la quimiopre-vencción del cáncer de próstata más allá de aquellos nutrientes con un efecto benéfico general, como los antioxidantes. El punto central es que la etiología del cáncer de próstata permanece al día de hoy desconocida en gran parte.³⁹ Los ensayos exitosos que emplearon finasteride reduciendo el riesgo deben ser profundizados para pesar la relevancia de este factor promotor (el hormonal) sobre la aparición del cáncer. En este sentido también es muy relevante la evidencia sobre que los niveles elevados del factor de crecimiento dependiente de insulina (IGF-I) están asociados con un riesgo aumentado de cáncer de próstata. Se sabe que la dieta influye sobre el metabolismo de este factor, y que entonces una alimentación que tendiera a reducir la exposición de la próstata a dicho factor, debería ser beneficiosa.

Consideramos que la comprensión a nivel mecanicista de la acción de los tóxicos sobre el tejido prostático es importante para poder corregir conductas dietarias perjudiciales. El caso del alcohol actuando en esta localización del organismo es un buen ejemplo de estudio, tanto por sí mismo como elemento relevante de la dieta como por su efecto modulador de la toxicidad de otras sustancias.

Nuestra hipótesis se basa en la necesidad de considerar, en los estudios epidemiológicos, el aporte de factores cooperativos o sinérgicos o de circunstancias simultáneas, todos capaces de modular la respuesta de la próstata al alcohol. La dieta probablemente sea uno de estos factores, por ejemplo, el consumo alto de alimentos ricos en purinas. Se sabe que el consumo de carne es un factor relevante en la promoción de cáncer de próstata. Otro podría ser el consumo de cafeína o de bebidas ricas en metilxantinas junto con el alcohol. El estado nutricional general del individuo también debe jugar un papel en este problema.⁴⁰ Esto sería particularmente importante en el caso de los alcohólicos, donde gran parte de las calorías se obtienen del mismo etanol. Además, es sabido que los alcohólicos tienen en general dietas pobres en frutas y vegetales, que son la fuente mayor de antioxidantes y otros compuestos protectores. En este aspecto, es importante mencionar que recientemente observamos que el alcohol deprime las defensas antioxidantes en el tejido prostático de la rata. Otro punto de relevancia potencial para interpretar la respuesta de la próstata al consumo de alcohol podría relacionarse con nuestras observaciones de que la próstata de animales expuestos en forma repetitiva (por 28 días) al alcohol mostraron un número aumentado de figuras apoptóticas en sus células epiteliales. La activación

de procesos apoptóticos podría iniciarse luego de un daño importante por un agente exógeno o por cambios en los niveles de una serie de señales endógenas (p. ej. hormonas o factores de crecimiento/supervivencia). En el caso del alcohol, ambos factores podrían estar involucrados. Ya hemos visto que los metabolitos tóxicos se pueden formar *in situ*. Otra razón puede derivar del bien conocido efecto depresor del alcohol sobre los niveles de testosterona. Se sabe también que el cese de la acción androgénica desencadena los mecanismos de la muerte celular programada, en las células epiteliales normales y cancerosas dependientes de andrógenos. Tanto la testosterona como la dihidrotestosterona son potentes agentes en su capacidad para prevenir la muerte celular apoptótica luego de la castración. En relación con lo anterior, un punto importante a considerar deriva del hecho de que muchos sujetos que son parte de los estudios epidemiológicos pueden haber recibido inhibidores de la 5-alfa-reductasa, como por ejemplo el finasteride.⁸ Estas sustancias inhiben en la próstata la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, pero en la rata causan involución de la glándula con mínima evidencia de muerte celular. Resumiendo, consideramos que es necesario profundizar en el estudio de los mecanismos del daño sobre la próstata provocado por el alcohol. Más importante aun, los estudios epidemiológicos futuros deberían considerar otros factores de naturaleza dietaria, hormonal o farmacológica, de modo de generar conclusiones más precisas.

Cáncer de mama y consumo de alcohol. Papel de la biotransformación *in situ*

El cáncer de mama es uno de los que más vidas cobra y el primero en hacerlo en la mujer. El hecho de que el consumo de alcohol esté vinculado con este tipo de cáncer, tanto en su promoción como en el riesgo que genera es algo importante y que merece atención. Esta circunstancia adquiere un significado especial si se considera que el efecto promotor del etanol no requiere el consumo de cantidades importantes de bebidas alcohólicas, cuyo consumo ha aumentado en la mujer, en Argentina y en el mundo. La asociación del consumo de alcohol con el hábito de fumar y una alimentación rica en grasas y proteínas animales es particularmente perjudicial al respecto.

Más de cien estudios epidemiológicos realizados en todas las regiones del mundo evaluaron la asociación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el cáncer de mama femenino, y encontrado consistentemente un riesgo aumentado con el aumento de la ingesta. Un análisis combinado de la mayoría de los datos disponibles a lo largo del mundo en 2002, el cual incluyó más de 58 000 mujeres con cáncer de mama, encontró un aumento lineal del riesgo con el aumento del consumo de bebidas alcohólicas. Comparado con los no bebedores, el consumo regular de aproximadamente 50 gramos de alcohol por día está asociado con un riesgo relativo de cáncer de mama de 1.5 y, para el consumo regular de 18 gramos de alcohol por día, el riesgo relativo está aumentado significativamente a 1.13. Patrones similares de asociación fueron ampliamente observados con diferentes tipos de bebidas alcohólicas.⁴¹

Un aspecto de particular preocupación es la promoción de cáncer de mama y su relación con el consumo de alcohol, ya que por estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, alrededor del 3% de los cánceres de mama en el mundo pudieron atribuirse al consumo de alcohol en 1990.⁴² Posteriormente, un análisis combinado de datos provenientes de 53 estudios en todo el mundo mostró claramente una relación dosis-respuesta entre el consumo

de alcohol y el incremento de riesgo de cáncer de mama.⁴¹ Estudios epidemiológicos más recientes realizados con un total de 1 280 296 mujeres de edad intermedia en el Reino Unido comunicaron que aun consumos promedio de unos 10 gramos de etanol (un vaso aproximadamente) por día mostraban un incremento del riesgo de cáncer de mama del 12%.⁴³ Toda esta evidencia muestra la necesidad de insistir en la reducción o eventualmente la abstinencia en el consumo de alcohol en la mujer, ya que justamente la ingesta de las bebidas alcohólicas es uno de los pocos factores de riesgo modulables para este cáncer. También indica la necesidad de entender los mecanismos biológicos y moleculares de la susceptibilidad tan marcada del tejido mamario hacia la exposición al alcohol.

El riesgo de cáncer de mama es afectado por una variedad de factores hormonales y reproductivos y el efecto del consumo de bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer de mama no varía significativamente por patrones de amamantamiento, estado menopáusico, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal o el tener parientes en primer grado con historia de cáncer de mama. Son inciertos los efectos de la duración o la cesación del consumo de bebidas alcohólicas sobre el riesgo de cáncer de mama.

En el caso del tejido mamario los estudios disponibles muestran que el etanol puede aumentar el riesgo de cáncer de mama en la mujer, en parte a través de un efecto sobre los niveles de estrógeno.⁴⁴ Sin embargo, numerosos investigadores consideran que muchos de los efectos del etanol mediados por hormonas sobre las células epiteliales del tejido mamario serían con un papel promotor en la carcinogénesis, esencialmente al estimular la división mitótica de células ya iniciadas.^{25,45-50} Pero otros factores que tienen un papel preponderante como promotores en la acción del alcohol como carcinógeno y citotóxico en otros tejidos, por ejemplo el estrés oxidativo en el hígado,^{21,51} también podrían estar involucrados en el caso del tejido mamario. Como mencionamos más arriba, en el caso del efecto promotor del cáncer que ejerce el alcohol en otras localizaciones (por ejemplo en hígado, cavidad oral, esófago, laringe, colon o recto) se cree que actuaría a través de su biotransformación *in situ* a acetaldehído y vía la generación de radicales libres hidroxilo y 1-hidroxietilo, con el resultante estrés oxidativo, de conocida capacidad promotora del cáncer.

En los estudios realizados en tejido mamario, los resultados que obtuvimos fueron de particular interés, puesto que en este caso está demostrado que la capacidad del alcohol para promover un aumento en la incidencia de cáncer es importante aun para consumos relativamente bajos de bebidas alcohólicas. Pudimos establecer que la actividad xantina oxidorreductasa, presente en el citoplasma (en presencia de distintas purinas provenientes de la dieta) es capaz de activar el alcohol a metabolitos reactivos vinculables con la carcinogénesis; y el tejido mamario es la fuente más importante de esta actividad enzimática.⁵² La administración repetida de alcohol en los animales incrementa la formación de acetaldehído mediada por la xantina oxidorreductasa.²³ Otra consecuencia de la inducción de la actividad de esta enzima por parte del alcohol podría derivar de la activación de otros compuestos procarcinogénicos de relevancia ambiental. Recientemente comunicamos resultados sobre la activación metabólica en el tejido mamario de rata de nitroheterociclos por reducción del grupo nitro y la producción de especies reactivas de oxígeno.⁵³

En la fracción microsomal existe una importante actividad metabólica, aunque no parece estar relacionada con el P450 como en otros órganos, pero que es inducible por la exposición repetida al etanol.^{23,54}

Recientemente encontramos que la administración repetida de alcohol puede inducir en los animales una disminución significativa en la batería de defensa antioxidante disponible en el tejido mamario, como el contenido de glutatión y de vitamina E, y una disminución en las actividades de glutatión reductasa y glutatión transferasa.⁵⁵ Los resultados muestran que mientras que la acumulación del acetaldehído en el tejido mamario puede ser un evento crítico que resulte de un aumento de la producción *in situ* inducido por el propio alcohol más el aporte de otros sitios vía la circulación,⁵⁶ otros factores tales como la limitada capacidad para degradarlo también podrían ser relevantes.

Las plantas consumidas por el hombre contienen miles de compuestos fenólicos.⁵⁷ Los efectos de los polifenoles dietarios son de un gran interés en la actualidad debido a sus actividades antioxidantes y posiblemente anticarcinogénicas.⁵⁸⁻⁶⁰ Un error común es suponer que los polifenoles dietarios son anticarcinogénicos sólo porque son antioxidantes, pero no hay una evidencia clara de que esto sea cierto. Los polifenoles pueden inhibir la carcinogénesis al afectar los mecanismos moleculares en la iniciación, en la promoción y en la progresión del proceso. Por ejemplo, las isoflavonas y los lignanos pueden influir en la formación de tumores al afectar actividades relacionadas con los estrógenos. Los estudios epidemiológicos concierne al consumo de polifenoles y el riesgo de cáncer sugieren que existen efectos protectores pero hace falta más esfuerzo para llegar a conclusiones más claras.

En nuestro laboratorio estamos estudiando la capacidad de una serie de compuestos naturales para modular el metabolismo del etanol *in situ* en el tejido mamario, con el propósito de plantear estrategias de prevención, que a través de la dieta contribuyan a disminuir el riesgo de cáncer mamario.⁶¹⁻⁶³ El objetivo principal de este proyecto es estudiar el potencial de distintos componentes dietarios para modular en el tejido mamario la biotransformación del etanol a acetaldehído y a radicales libres hidroxilo y 1-hidroxietilo y el subsecuente daño que se promueve, en los casos de consumo de alcohol ligado a cáncer de mama. Esto permitiría orientar a una estrategia preventiva, sobre bases racionales, frente a los daños que producen sus metabolitos tóxicos, producidos *in situ* o provenientes de otros sitios de biotransformación en el organismo (caso del acetaldehído).

Conclusiones

El hecho de que el consumo de grandes cantidades de alcohol esté vinculado con este tipo de cáncer, tanto en su promoción como en el riesgo que genera, es algo importante y que merece atención. Esta circunstancia adquiere un significado especial si se tiene en cuenta que el consumo de bebidas alcohólicas ha aumentado mucho (p. ej. cerveza, bebidas blancas), en la Argentina y en el mundo. La asociación entre el consumo de alcohol con el hábito de fumar y la alimentación rica en grasas y proteínas animales es particularmente perjudicial al respecto. La investigación experimental debe tener como objetivo analizar las razones mecanicistas por las cuales estas potenciaciones podrían tener lugar y cómo es factible disminuir los riesgos por educación y prevención.

Respecto del impacto social y económico de este tipo de proyectos no es difícil imaginar el costo importante que

significan los gastos de atención médica de este tipo de enfermedad, para el Estado y para los individuos. Una gran parte del problema es evitable por educación y políticas preventivas, que induzcan al cambio en los hábitos perjudiciales para la salud. Estudios como los que se realizarán en este proyecto proveen las bases racionales para estas

acciones y son elementos indispensables para el logro del convencimiento de las personas. En el caso de los hábitos es difícil lograrlo, pero sin argumentos racionales es imposible. La historia del hábito de fumar es clara como ejemplo de lo que se dice. El caso del alcohol en relación con el cáncer es todavía mucho más difícil.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

- World Health Organization - Department of Mental Health and Substance Abuse. Global Status Report on Alcohol. WHO, Ginebra, 2004.
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IARC Monographs Vol. 44: Alcohol drinking. IARC Press, Lyon, 1988.
- Bevan CL. Hormones and cancer. En: Introduction to the cellular and molecular biology of cancer (Knowles MA, Selby PJ, eds.). Oxford University Press, Nueva York, pp. 257-263, 2005.
- Thompson A. Role of androgens and fibroblast growth factors in prostatic development. Reproduction 121:187-195, 2001.
- Liehr JG. Is estradiol a genotoxic mutagenic carcinogen? Endocr Rev 21:40-54, 2000.
- World Cancer Research Fund - American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Washington DC, AICR, pp. 157-171, 2007.
- Tonnesen H, Moller H, Andersen JR, Jensen E, Juel K. Cancer morbidity in alcohol abusers. Br J Cancer 69:327-332, 1994.
- De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A. Tobacco, alcohol, diet and risk of prostate cancer. Tumori 81:315-320, 1995.
- Breslow RA, Weed DL. Review of epidemiologic studies of alcohol and prostate cancer: 1971-1996. Nutr Cancer 30:1-13, 1988.
- Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, Wallace RB, Cantor KP, Lynch CF. Alcohol consumption and prostate cancer in a cohort of Iowa males. Am J Epidemiol 147:S42, 1998.
- Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Braandt PA. A prospective cohort study on consumption of alcoholic beverages in relation to prostate cancer incidence (The Netherlands). Cancer Causes Control 10:597-605, 1999.
- Dennis LK, Hayes RB. Alcohol and prostate cancer. Epidemiol Rev 23:110-114, 2001.
- Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM. Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. Cancer 115:3661-3669, 2009.
- Klein EA, Casey G, Silverman R. Genetic susceptibility and oxidative stress in prostate cancer: Integrated model with implications for prevention. Urology 68:1145-1151, 2006.
- Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul HK. Oxidative stress in prostate cancer. Cancer Lett 282:125-136, 2009.
- Minelli A, Belleza I, Conte C, Culig Z. Oxidative stress-related aging: A role for prostate cancer? Biochim Biophys Acta 1795:83-91, 2009.
- Adler RA. Clinical review 33: Clinically important effects of alcohol on endocrine function. J Clin Endocrinol Metab 74:957-960, 1992.
- Emanuele MA, Emanuele NV. Alcohol's effects on male reproduction. Alcohol Health Res World 22:195-201, 1998.
- Quintans LN, Castro GD, Castro JA. Oxidation of ethanol to acetaldehyde and free radicals by rat testicular microsomes. Arch Toxicol 79:25-30, 2005.
- Quintans LN. Bioactivación del etanol en el testículo de rata y su rol en la toxicidad reproductiva en el alcoholismo. Tesis doctoral, Doctorado en Ciencia y Tecnología mención Química, UNSAM, 2008.
- Castro JA, Castro GD. Mechanisms in prostate damage by alcohol. En: Comprehensive handbook of alcohol related pathology (Preedy VR, Watson RR, eds.). Academic Press, Nueva York, pp. 1007-1015, 2005.
- Platz EA, Rimm EB, Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of benign prostatic hyperplasia. Am J Epidemiol 149:106-115, 1999.
- Gass R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. B J Urol Int 90:649-654, 2002.
- Plante MK, Folsom JB, Zvara P. Prostatic tissue ablation by injection: a literature review. J Urol 172:20-26, 2004.
- Lieber CS. Alcohol metabolism: General aspects. En: Comprehensive handbook of alcohol related pathology (Watson RR, Preedy V, eds.). Volumen 1. Elsevier Science Ltd, Academic Press, Londres, pp. 1211-1222, 2005.
- Garro AJ, Lieber CS. Alcohol and cancer. Ann Rev Pharmacol Toxicol 30:219-249, 1990.
- Nagy LE. Molecular aspects of alcohol metabolism: Transcription factors involved in early ethanol-induced liver injury. Annu Rev Nutr 24:55-78, 2004.
- Castro GD, Rodríguez de Castro C, Maciel ME, Fanelli SL, Cignoli de Ferreyra E, Díaz Gómez MI, Castro JA. Ethanol-induced oxidative stress and acetaldehyde formation in rat mammary tissue: potential factors involved in alcohol drinking promotion of breast cancer. Toxicology 219:208-219, 2006.
- Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. JAMA 286:2143-2151, 2001.
- Dumitrescu RG, Shields PG. The etiology of alcohol-induced breast cancer. Alcohol 35:213-225, 2005.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA. Rat ventral prostate xanthine oxidase bioactivation of ethanol to acetaldehyde and 1-hydroxyethyl free radicals. Analysis of its potential role in heavy alcohol drinking tumor promoting effects. Teratog Carcinog Mutagen 21:109-119, 2001.
- Castro GD, Delgado de Layño AMA, Costantini MH, Castro JA. Rat ventral prostate microsomal biotransformation of ethanol to acetaldehyde and 1-hydroxyethyl radicals. Its potential contribution to prostate cancer promotion in heavy alcohol drinkers. Teratog Carcinog Mutagen 22:335-341, 2002.
- Díaz Gómez MI, Rodríguez de Castro C, Fanelli SL, Quintans LN, Costantini MH, Castro JA, Castro GD. Biochemical and ultrastructural alterations in the rat ventral prostate due to repetitive alcohol drinking. J Appl Toxicol 27:391-398, 2007.
- Castro GD, Costantini MH, Castro JA. Rat ventral prostate cytosolic xanthine oxidase mediated metabolism of acetaldehyde to acetyl radicals. Human Exp Toxicol 28:203-208, 2009.
- Díaz Gómez MI, Valles E, Fanelli SL, Delgado de Layño AMA, Castro GD, Castro JA. Alcohol induction of nuclear ethanol and N-nitrosodimethylamine metabolism to reactive metabolites. Teratog, Carcinog, Mutagen 22:139-145, 2002.
- González FJ. Role of cytochromes P450 in chemical toxicity and oxidative stress: studies with CYP2E1. Mutat Res 569:101-110, 2005.
- Keshava C, McCanlies EC, Weston A. CYP3A4 polymorphisms-potential risk factors for breast and prostate cancer: a HuGE review. Am J Epidemiol 160:825-841, 2004.
- Yang J, Qian LX, Wu HF, Xu ZQ, Sui YG, Wang XR, Zhang W. Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 1A1 and 2E1 genes, smoking, drinking and prostate cancer susceptibility: a case-control study in a Han nationality population in Southern China. Int J Urol 13:773-80, 2006.
- Yang J, Wu HF, Zhang W, Gu M, Hua LX, Sui YG, Zhang ZD, Zhou JW, Wang XR, Zou C, Qian LX. Polymorphisms of metabolic enzyme genes, living habits and prostate cancer susceptibility. Front Biosci 11:2052-2060, 2006.
- Leskelä S, Honrado E, Montero-Conde C, Landa I, Cascón A, Letón R, Talavera P, Cózar JM, Concha A, Robledo M, Rodríguez-Antona C. Cytochrome P450 3A5 is highly expressed in normal prostate cells but absent in prostate cancer. Endocr Relat Cancer 14:645-654, 2007.
- Trottier G, Boström PJ, Lawrentschuk N, Flesher NE. Nutraceuticals and prostate cancer prevention: a current review. Nat Rev Urol 7:21-30, 2010.
- Chao C, Haque R, Van den Eeden SK, Caan BJ, Poon KY, Quinn VP. Red wine consumption and risk of prostate cancer: the California men's health study. Int J Cancer 126:171-179, 2010.
- Allen NE, Key TJ. Prostate cancer: neither vitamin E nor selenium prevents prostate cancer. Nat Rev Urol 6:187-188, 2009.
- Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. Nat Clin Pract Urol 6:87-95, 2009.
- Pelucchi C, Galeone C, Talamini R, Negri E, Parpinel M, Franceschi S, Montella M, La Vecchia C. Dietary folate and risk of prostate cancer in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14:944-948, 2005.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer - collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. Br J Cancer 87:1234-1245, 2002.
- Stewart BW, Kleihues P. World Cancer Report. WHO. International Agency for Research on Cancer, pp. 29-32. Lyon: IARC Press, 2003.
- Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. J Natl Cancer Inst 101:296-305, 2009.
- Ginsburg ES. Estrogen, alcohol and breast cancer risk. J Steroid Biochem Mol Biol 69:299-306, 1999.
- Przylipek A, Rabe T, Hafner J, Przylipek M, Runnebaum R. Influence of ethanol on in vitro growth of human mammary carcinoma cell line MCF-7. Arch Gynecol Obstet 258:137-140, 1996.
- Singletary KW, Frey RS, Yan W. Effect of ethanol on proliferation and estrogen receptor-alpha expression in human breast cancer cells. Cancer Lett 165:131-137, 2001.
- Izevbigie EB, Ekunwe SI, Jordan J, Howard CB. Ethanol modulates the growth of human breast cancer cells in vitro. Exp Biol Med 227:260-265, 2002.
- Coutelle C, Höhn B, Benesova M, Oneta CM, Quattrochi P, Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Schneeweiss A, Bastert G, Seitz HK. Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens. Int J Oncol 25:1127-1132, 2004.
- Etique N, Chardard D, Chesnel A, Merlin JL, Flament S, Grillier-Vuissoz I. Ethanol stimulates proliferation, ER and aromatase expression in MCF-7 human breast cancer cells. Int J Mo Med 13:149-155, 2004.

Cambios en la función renal en los ancianos

Renal function changes in the elderly



Alfredo E. Zucchini, Columnista Experto de SIIC
Director de Docencia e Investigación, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Ageing is accompanied by a decline in the physiological functional capacity, led by structural and functional changes in the arterial walls. At renal level, those alterations may result in glomerulosclerosis, loss of functioning nephrons and reduced glomerular filtration. These changes are not uniform in all human beings, as genetic predisposition and exposure to cardiovascular risk factors play a significant part in their development. The definition of chronic kidney disease (CKD) includes the presence of albuminuria, and the estimation of the renal function via formulas such as Crockoft-Gault or MDRD, inadvertently result in an exaggerated prevalence of CKD among the over 65s. The mere deterioration of the renal function, in the absence of progressive cardiovascular or other related diseases is not clinically significant; however, there may exist defective water and electrolyte management, increased sensitivity to volumetric changes and to the effects of several drugs. The incidence of primary kidney diseases is similar to that observed in young populations, the exception being the occurrence of light chain excretions, myelomas and amyloidosis. CKD prevalence in the over 70s climbed to 48% according to the NAHNES III study. In Argentina, 24.6% of dialysis admissions are aged between 75 and 79. Active policy measures are required in order to improve the renal health care of the elderly.

Key words: chronic renal disease, renal function, glomerular filtration, elderly patients



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

Los cambios de la función renal durante el envejecimiento probablemente se encuentren entre los más impactantes dentro de nuestro sistema orgánico. La masa renal con que nacemos es de apenas 50 g y se incrementa hasta alrededor de los 400 g a los 40 años, después de la cual disminuye hasta menos de 300 g en la novena década, acompañando la contracción de la masa corporal, lo mismo ocurre con la función renal.¹

Desde los 2 años de edad hasta los 40 el filtrado glomerular (FG) se mantiene en 140 ml/min/1.73 m²; a partir de la cuarta década, el FG declina en alrededor de 1 ml/año, aunque esta cifra es sumamente variable. Su aceleración está incrementada en el contexto de la hipertensión arterial, diabetes, exposición al plomo, fumar,

Resumen

El envejecimiento se acompaña de la declinación de las funciones fisiológicas, liderada por cambios estructurales y funcionales de las paredes arteriales. A nivel renal traerá como consecuencia glomerulosclerosis, pérdida de nefronas funcionantes y caída del filtrado glomerular. Estos cambios son variables y no uniformes en todos los seres humanos, influidos por la predisposición genética y la exposición a factores de riesgo cardiovascular. La definición de enfermedad renal crónica (ERC) incluye la presencia de albuminuria, y la estimación de la función renal por las fórmulas de Crockoft-Gault o MDRD tiene como resultado inadvertido una exagerada prevalencia de ERC entre mayores de 65 años. La sola declinación de la función renal, en ausencia de una enfermedad cardiovascular progresiva u otras asociadas, no tiene significado clínico, pero puede haber inconvenientes en el manejo del agua y los electrolitos, con mayor susceptibilidad a los cambios volumétricos y a los efectos de diversas drogas. La incidencia de enfermedades renales primarias es similar a la observada en poblaciones jóvenes, salvo la excreción de cadenas livianas, mieloma y amiloidosis. La prevalencia de ERC en los mayores de 70 años trepó al 48% según el estudio NAHNES III; en la Argentina, el 24.6% de los pacientes ingresados en diálisis se encuentra entre los 75 y 79 años. Se deben tomar políticas activas en cuidado de la salud renal de los ancianos.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, función renal, ancianos, filtrado glomerular

la enfermedad aterosclerótica y el sexo masculino, como quedó demostrado en el estudio NAHNES III.²

Es innegable la relación entre la disminución de la función renal y la del aparato circulatorio, en virtud de que el 25% del volumen/minuto cardíaco va al riñón. Los cambios vasculares asociados con el envejecimiento –el engrosamiento de la media y la íntima y el endurecimiento de las paredes arteriales– hacen que la distensibilidad vascular disminuya, impidiendo que el flujo pulsátil cardíaco sea continuo en las arterias de menos calibre; como consecuencia, aumenta la presión sistólica y disminuye la presión diastólica, aumentando así la amplitud de la presión del pulso, condicionante –junto a factores vasculares provenientes del endotelio– de la declinación de la función cardiovascular observada en los ancianos. Esto no constituye en sí mismo una enfermedad sino la consecuencia del paso inexorable del tiempo, pero sobre esta base interactúan con más facilidad los factores de riesgo antes mencionados, combinados con la programación genética y la calidad de vida de cada individuo, para condicionar la aparición de una verdadera enfermedad cardiovascular.³

Recepción: 22/6/2010 - Aprobación: 26/8/2010

Primera edición, www.siicsalud.com: 1/9/2010

Enviar correspondencia a: Alfredo E. Zucchini, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Buenos Aires, Argentina
dzucchini@hotmail.com

La disminución de la depuración de creatinina (Clcr) en el anciano está acompañada de una reducción de la creatinina plasmática como consecuencia de la pérdida de masa muscular. En otros términos, mientras la creatinina plasmática (Crpl) se mantiene constante o dentro de los niveles normales dada su baja producción, existe una sustancial reducción del FG.

La Clcr puede ser estimada en el adulto a partir de la Crpl con la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{\text{Crpl} \times 72}$$

Donde el peso se expresa en kilogramos y la edad en años, debiendo multiplicarse el resultado por 0.85 en las mujeres; como alternativa, la fórmula MDRD (*modification diet in renal disease*) es de uso clínico común y ha sido validada para personas desde los 18 hasta los 70 años.

Los diversos estudios poblacionales indican que la presencia de microalbuminuria y proteinuria se incrementa con el avance de la edad, aun en ausencia de diabetes, hipertensión arterial o incremento de la creatinina plasmática, asociada con una declinación de alrededor del 10% del flujo plasmático renal (FPR) después de la cuarta década.⁴

La disminución del FPR es más notable en la corteza renal, produciendo una redistribución del flujo de la corteza a la médula que explica las variaciones en la fracción de filtración observadas y en la reducción del número de glomérulos funcionantes. También cambia la morfología de los glomérulos, disminuyen las lobulaciones y el largo del ovillo en relación con el área total del glomérulo, y la membrana basal comienza un progresivo engrosamiento y, finalmente, una condensación de material hialino con un colapso del ovillo glomerular, que termina en la esclerosis glomerular.⁵ Su incidencia es variable pero la presencia de glomérulos esclerosados es inferior al 5% en la cuarta década y superior al 30% en la octava. La fibrosis tubulointersticial asociada y progresiva y la adición de la disminución del volumen/minuto cardíaco, producto de los cambios cardiocirculatorios ya descritos, juegan un papel importante que contribuye a reducir la perfusión y la filtración.⁶

Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico

Equilibrio de agua

La capacidad de concentración y dilución están disminuidas en el riñón del anciano. Después de la privación de líquidos la concentración urinaria que alcanza un riñón de más de 60 años es un 20% inferior que en los menores de 40 años, lo que habla de la dificultad de ahorro de agua en condiciones de deshidratación.

Un estudio de concentración máxima de orina después de la deshidratación mostró una orina de 1 109 mOsm/l en sujetos de 20 a 39 años, 1 051 mOsm/l entre los de 40 a 59 años, y de 882 mOsm/l entre los de 60 a 79.⁷ La reducción de nefronas funcionantes contribuye para que exista una diuresis de solutos obligatoria en las nefronas remanentes y a una respuesta alterada a la hormona antidiurética (HAD). Esto determina una percepción disminuida de la sed, aun en presencia de aumento de la osmolaridad plasmática o de hipovolemia. Sin bien la respuesta a la infusión de solución salina hipertónica de la HAD es mayor en ancianos que en jóvenes, lo que indica una mayor sensibilidad del osmorreceptor, hay un contraste con los estímulos de presión volumétrica, donde se nota una marcada disminución de la secreción de la HAD ante los cambios posturales.⁸

Los riñones ancianos tienen también incapacidad para diluir la orina, como queda demostrado en las pruebas de excreción máxima de agua libre después de una sobrecarga de agua, esto también es producto de una reducción del FPR y la disminución funcional del segmento diluyente de la nefrona.⁹

Alteraciones del equilibrio de sodio

En ausencia de enfermedad renal adquirida el riñón del anciano es capaz de manejar el exceso o la deficiencia de sodio extracelular, pero difiere notoriamente el tiempo de respuesta. En un estudio que comparó una población de menores de 25 años con una de mayores de 60, se demostró que ante una dieta hiposódica éstos demoraban mucho más tiempo en comenzar a reducir la excreción de sodio por la orina, por causa de una notoria reducción de la reabsorción de sodio en el asa ascendente de Henle. Esto trae dos consecuencias: una mayor carga de sodio ofrecida a los segmentos distales y una pérdida de la osmolaridad de la médula renal, que afecta la capacidad de concentrar la orina.¹⁰

Con la edad hay una caída de los niveles plasmáticos de renina y aldosterona, la explicación de este hecho es la pérdida de nefronas funcionantes y la hiperfiltración compensatoria de las remanentes, que aumentan el contenido de cloruro de sodio que se ofrece a la mácula densa con la supresión de síntesis y liberación de renina y, consecuentemente, de angiotensina II y aldosterona.¹¹

Hiponatremia. El sodio plasmático se mantiene estable en los ancianos, pero los defectos en la homeostasis del agua y el sodio hacen de la hiponatremia el trastorno electrolítico más común ya que alrededor del 25% de los pacientes hospitalizados lo presentan.

El mecanismo más común de la hiponatremia geriátrica es la dificultad del riñón para excretar agua libre y la intoxicación acuosa en el contexto del uso de diuréticos. Algunos de los mecanismos involucrados son: depleción de volumen, hipopotasemia y dificultad para la dilución urinaria.

También es frecuente la hiponatremia hipervolémica como consecuencia de la insuficiencia cardíaca congestiva, aunque el aumento de producción de HAD es también prominente en ancianos, aun sin estímulos evidentes que lo expliquen, y hacen a esta población susceptible a la hiponatremia en numerosas situaciones clínicas, en particular los posoperatorios y la administración de fluidos hipotónicos o el incremento de este hallazgo con el uso de medicación antidepressiva.¹²

Hipernatremia. La hipernatremia también es llamativa, particularmente en aquellos pacientes institucionalizados, con trastornos cognitivos severos, que tienen dificultades para acceder libremente a los líquidos o para reconocer el estímulo de la sed, situación frecuente en el contexto de enfermedades cerebrovasculares.

Trastornos del equilibrio del potasio

El potasio total y el potasio intercambiable están disminuidos en los ancianos en alrededor de un 20% con respecto a los jóvenes. Los mecanismos incluyen: menor masa muscular, alteración de las membranas celulares, déficit nutricional e incapacidad del riñón para conservar el potasio.

La hipopotasemia es más frecuente y probablemente el uso de diuréticos es la causa fundamental, ya que el riñón del anciano es más susceptible a la acción diurética.¹³

En ausencia de enfermedad renal asociada, la hipopotasemia no es un problema común; sin embargo, estudios

en ratas y en seres humanos ancianos muestran una respuesta disminuida de la aldosterona a la hiperpotasemia, así como la actividad reducida del sistema renina-angiotensina. Esto hace presuponer una seria dificultad para eliminar el potasio en caso de ingesta excesiva o el uso de drogas como los antiinflamatorios no esteroides, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y la espironolactona.¹⁴

Alteraciones en el metabolismo fosfo-cálcico

El metabolismo del calcio está alterado en el anciano como resultado de una disminución en la absorción intestinal y la reducción de la actividad del 1,25(OH)-vitamina D (calcitriol). La disminución de la vitamina D es frecuentemente vista en ancianos con un mal estado de salud por un escasa exposición al sol, deficiencias dietéticas y disminución de la conversión en calcitriol, también influyen los cambios en la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento asociado a la insulina, que afectan los niveles de vitamina D.¹⁵ El fósforo también tiene reducida su reabsorción tubular, aunque este defecto no tiene un papel significativo para influir los niveles plasmáticos de fósforo.

Enfermedades en el riñón del anciano

La disminución del filtrado glomerular con la edad no es determinante para hacer evidente algún síntoma, ya que aun perdiendo la mitad de la función renal, en las últimas décadas de la vida el tejido remanente es suficiente para mantener un buen estado de salud. No obstante, esta reducción natural puede acelerarse ante la aparición de una enfermedad primaria.

La incidencia de enfermedad renal no difiere de la observada en adultos jóvenes, así se observa que en series publicadas de síndrome nefrótico en ancianos,¹⁶ la glomerulonefritis membranosa es la etiología más común, seguida de varias formas de glomerulonefritis proliferativas, destacándose las formas pauciinmunes y la esclerosis focal glomerular. La repercusión renal de enfermedades sistémicas como la aterosclerosis, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes y las neoplasias está aumentada en esta etapa de la vida, así como las enfermedades por depósito, incluyendo la amiloidosis, infrecuente en poblaciones jóvenes.¹⁷

Insuficiencia renal aguda. La población anciana es muy susceptible al riesgo de insuficiencia renal aguda (IRA) prerrenal, por la alta proporción del uso de diuréticos por enfermedades asociadas, teniendo en cuenta la dificultad de ahorrar sodio que presentan, lo que los predispone a la contracción de volumen. Esta fue la causa de IRA observa-

da en el 23% de los casos de una larga serie de pacientes añosos, y la responsable del aumento del riesgo para una IRA parenquimatosa con el uso de sustancias de contraste, antiinflamatorios no esteroides, enzima convertidora de angiotensina y aminoglucósidos.¹⁸

Otras causas frecuentes de IRA en los ancianos son el mieloma múltiple, por la excreción de cadenas livianas por la orina, la enfermedad ateroembólica, las intervenciones quimioterapéuticas y la polifarmacia en general. Por último, una mención especial para la uropatía obstructiva por enfermedad inflamatoria o neoplásica de la próstata.

Insuficiencia renal crónica. La prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) entre los mayores de 70 años es alta en comparación con grupos etarios más jóvenes, el estudio NAHNES así lo demuestra. Esta es una tendencia en aumento observada en la última década: entre 1988 y 1994 representaba 38% de toda la población, esta cifra ascendió al 48% entre 1999 y 2004.

Asimismo, la edad de inicio para el tratamiento sustitutivo de la función renal se incrementó en todo el mundo. En los EE.UU. la edad media de la población que inicia diálisis era de 67.4 años en 2005.¹⁹ En la Argentina, en 2007 el promedio de edad fue menor: 58.8 años, pero el 41.8% de los ingresos (5 917 pacientes) tenía más de 65 años. Hacemos hincapié en que el grupo etario que más aumentó fue el comprendido entre los 75 y 79 años, con 1 335 pacientes nuevos en diálisis (24.6%); además, el 8.3% tenía más de 80 años.²⁰ Hay que tener en cuenta que la IRC a la edad de 75 años incrementa tres veces la mortalidad, en comparación con aquellos sin enfermedad renal. Influyen en estas cifras la coexistencia de enfermedad cardiovascular. Un análisis retrospectivo demostró que la mortalidad a 1 año de pacientes que habían sufrido un infarto agudo de miocardio fue del 52% entre aquellos con IRC y de 26.4% entre quienes no presentaban esta enfermedad.²¹

Todas las proyecciones estiman que esta tendencia continuará, al menos en los países occidentales, y que probablemente se acentúe en la Argentina hacia un envejecimiento cada vez mayor de la población en diálisis, lo que genera un gran desafío para los sistemas de salud y sobre todo para los entes financiadores; por lo tanto, se hace imprescindible prestar mucha atención a la prevención, evitando los factores de riesgo ya conocidos: hipertensión arterial, depleción de volumen, uso de potenciales nefrotóxicos, entre otros, que actúan acelerando el deterioro de la función renal en una población de por sí más vulnerable por los efectos naturales del envejecimiento sobre el organismo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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. Rao M, Anderson S. The kidney in aging in primer in kidney disease, 5th edition. Edited by Arthur Greenberg. Saunders, pp. 413-419, 2009.
2. Den Hond E, Nawrot T, Staenssen JA. The relationship between blood pressure, blood lead in NAHNES III. J Hum Hypertens 16:563-568, 2002.
3. Blacher J, Asmar R, Djane S. Aortic pulse wave

velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. Hypertension 33:1111-1117, 1999.

4. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ. Progression of kidney dysfunction in community-dwelling elderly. Kidney Int 69:2155-2161, 2006.

5. Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age associated changes in the human kidney.

Kidney Int 31:1153-1159, 1987.

6. Abdelhafiz AH, Brown SHM, Bello A, El Nahas M. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? Nephron Clin Pract 116:19-24, 2010.

7. Rowe JW, Shock NW, De Fronzo RA. The influence of age on the renal response to water deprivation in man. Nephron 17:270-8, 1976.

El consumo de hierbas medicinales como causa de hepatotoxicidad

Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal remedies



Jorge Oliver, Columnista Experto de SIIC
Médico a cargo de la Unidad de Hepatología del Servicio de Gastroenterología del Hospital Español de Mendoza, Godoy Cruz, Argentina.

Abstract

Hepatotoxicity associated with the consumption of herbal remedies is becoming a more common phenomenon every day. There has been a sharp increase in the use of these products because of the public's belief that they are «healthy» and «natural». Herbal remedies are exempt from rigorous regulations; therefore, they may sometimes be adulterated and contaminated producing several manifestations of liver injury such as hepatocellular injury, cholestasis or vascular damage. The diagnosis is made using the causality approach, i.e. considering the probability that a given substance may have produced hepatic injury. The most efficient treatment is the immediate discontinuation of the toxic herb. We present some examples of medical herbs associated with hepatotoxicity.

Key words: medical herbs, hepatotoxicity, hepatocellular injury



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

Resumen

La hepatotoxicidad asociada al consumo de hierbas medicinales es cada vez más frecuente. Existe un aumento en el consumo de estas sustancias, que son percibidas como «sanas» y «naturales» por la población. Estos productos no pasan por un control de calidad estricto, y suelen estar adulterados y contaminados. Pueden producir varios tipos de daño hepático, como lesión hepatocelular, colestasis, daño vascular. El diagnóstico se hace por «causalidad», que es el grado de probabilidad de que una determinada sustancia haya producido el daño hepático. El tratamiento más eficaz es la suspensión inmediata de la hierba medicinal. Exponemos algunos ejemplos de hierbas medicinales asociadas a hepatotoxicidad.

Palabras clave: hierbas medicinales, hepatotoxicidad, lesión hepática

Introducción

Al disminuir la frecuencia de las hepatitis virales (fundamentalmente los casos agudos) en Occidente (debido a la disponibilidad de vacunas y a la mejor prevención en el contagio) aumenta la consulta médica por otro tipo de hepatopatías.

Entre éstas podemos mencionar algunas de origen metabólico (enfermedad por hígado graso no alcohólico, hemocromatosis) y tóxico (daño hepático asociado a la ingesta de fármacos y de hierbas medicinales).¹

La hepatotoxicidad asociada al consumo de hierbas medicinales (HHM) es un fenómeno cada vez más frecuente y está íntimamente relacionado con el sensible aumento en la utilización de estas sustancias por la población.²

Existe en nuestra civilización una tendencia de asociar lo "natural" a lo "sano" e inocuo. Hay una percepción (más acentuada en los niveles socioculturales medios y altos) de que la medicina que practicamos los médicos en nuestros consultorios y centros asistenciales se asocia con efectos tóxicos importantes.

Sin embargo, los fármacos convencionales son sometidos a un estricto control por parte de las autoridades sanitarias.

A diferencia de éstos, las hierbas medicinales no son controladas tan estrictamente, aunque en los últimos años se vienen forzando medidas regulatorias sobre estas sustancias.³

No conocemos la composición exacta de muchos preparados a base de hierbas medicinales, ni la pureza de sus componentes, ni el grado de contaminación (efedrina, anabólicos, metales pesados, bacterias, hongos), ni el grado de adulteración de los productos comercializados.⁴

Las hierbas medicinales son de venta libre y pueden conseguirse no sólo en farmacias, sino en comercios "dietéticos", lo que da la impresión de que se está adquiriendo un producto inocuo.

La ingesta de estos productos no suele estar indicada ni controlada por médico alguno.

Más del 20% de los pacientes con hepatopatías (sobre todo crónicas) consumen hierbas medicinales. En la mayoría de los casos, las personas niegan su utilización, generalmente por vergüenza o por temor.⁵

Epidemiología

Alrededor del 40% de los habitantes de Occidente han consumido o consumen regularmente, preparados a base de hierbas medicinales. El 20% lo asocia con fármacos convencionales.⁶ El uso es más frecuente en el sexo femenino y la edad promedio es de 45 a 65 años. El principal motivo por el cual se consumen hierbas medicinales es disminuir de peso.

La frecuencia de la ingesta de estos productos como causa de enfermedad hepática es poco conocida. Esto se

Recepción: 4/7/2010 - Aprobación: 4/9/2010

Primera edición, www.siic.salud.com: 22/9/2010

Enviar correspondencia a: Jorge Oliver, Hospital Español de Mendoza, Avda. San Martín 965, Godoy Cruz, Mendoza, Argentina
oliverjorge@live.com.ar

debe a que los pacientes niegan su consumo y a la falta de comunicación de los casos de hepatotoxicidad atribuida a las hierbas medicinales.⁷

El informe de hepatotoxicidad asociada a estas sustancias varía sensiblemente y es del 2% al 35% de los casos de daño hepático producido por xenobióticos. Se calcula que solamente el 1% de los casos de hepatotoxicidad atribuibles a hierbas medicinales son informados.

Manifestaciones clínicas

Las formas de presentación clínica de la HHM son muy variadas.⁸ El período de latencia entre la ingesta del producto y la aparición de signos o síntomas es muy desigual. Varía desde días (casos raros), semanas, meses (lo más frecuente), hasta años. En los casos de reingesta, el período de latencia suele ser mucho más corto.

En los procesos más benignos se presenta un individuo asintomático con elevación de las enzimas hepáticas. En los casos sintomáticos puede aparecer astenia, exantema y dolor en hipocondrio derecho. La presencia de ictericia es un signo de gravedad y de mal pronóstico.

La HHM puede seguir un curso clínico tipo lesión hepatocelular, con elevación predominante de aminotransferasas. En algunos casos puede evolucionar a insuficiencia hepática aguda. Otras veces puede seguir un curso colestásico, con prurito, ictericia y elevación predominante de la fosfatasa alcalina. Muchas veces se presenta un curso mixto: hepatocelular/colestásico. En algunos casos (alcaloides de la pirrolizidina) existe un daño predominantemente vascular (células endoteliales) que lleva a un síndrome de obstrucción sinusoidal.⁹ También puede manifestarse como hepatitis autoinmune, hepatitis crónica y cirrosis.

Diagnóstico

El diagnóstico de HHM se basa en lo que se denomina "causalidad".¹⁰ Este término se refiere al grado de probabilidad de que determinada sustancia haya sido la causante de hepatotoxicidad en un individuo determinado.

Para establecer la causalidad es fundamental el interrogatorio. A través de él podremos dilucidar si existe una relación cronológica entre la ingesta de la sustancia implicada y la aparición de hepatotoxicidad. Es importante conocer el tiempo durante el cual se ha consumido la hierba medicinal y la dosis. También es importante saber si las manifestaciones clínicas mejoran al dejar de consumirla.

La "recarga" es la reaparición de las manifestaciones clínicas al volver a ingerir la sustancia implicada. Esta puede ser intencional (la cual no se practica) o inadvertida (en la cual el individuo vuelve a tomar la sustancia inadvertidamente, reapareciendo las manifestaciones clínicas). La recarga positiva es muy sugerente de hepatotoxicidad por la hierba medicinal implicada.

Siempre deben ser descartadas otras causas de hepatopatía (virales, inmunitarias, metabólicas, entre otras). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchos individuos con hepatopatías crónicas ingieren hierbas medicinales, incluso para el supuesto tratamiento de esas mismas hepatopatías.¹¹

La biopsia hepática no se emplea rutinariamente, pero puede ser útil en casos individualizados. En los casos que presentan dificultades, está indicado recurrir a la opinión de los expertos en el tema.

Tratamiento

El primer paso terapéutico consiste en la suspensión inmediata de la hierba medicinal implicada en la

hepatotoxicidad.¹² La mayoría de los pacientes mejoran con esta medida. El paciente debe ser informado del peligro que supone la reingesta de la hierba medicinal implicada.

Los esteroides (con eficacia variada) pueden ser utilizados en los casos en que no existe mejoría inicial y se sospecha una reacción inmunoalérgica. Su uso debe ser individualizado.

La N-acetilcisteína, que funciona como antioxidante, como precursora del glutatión (principal sistema de detoxificación celular del hepatocito) y como mejoradora de la oxigenación celular, puede utilizarse en los casos de lesión hepatocelular grave. Su uso debe ser individualizado y no debe retrasar la evaluación de estos pacientes para un eventual trasplante hepático. El ácido ursodesoxicólico puede utilizarse en los casos de colestasis persistente.¹³

Algunas hierbas medicinales asociadas a hepatotoxicidad

Kombucha

Se utiliza en forma de té para perder peso. El componente hepatotóxico es el ácido úsico. Esta sustancia también está presente en un preparado dietético (Lipokinetix®). Se asocia a daño hepatocelular (en ocasiones con insuficiencia hepática aguda) y colestasis.¹⁴

Herbalife®

Es un suplemento dietético formado por numerosos minerales, vitaminas y hierbas medicinales. Se utiliza para varios propósitos, principalmente para perder peso. Los componentes hepatotóxicos serían varios. Se asocia principalmente con daño hepatocelular.¹⁵ Recientemente informamos un caso de síndrome de obstrucción sinusoidal asociado al consumo de este producto, a la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas.

Hierbas medicinales chinas

Son muy utilizadas para numerosos propósitos, desde sedativos hasta reductores de peso. Generalmente se trata de mezclas de diferentes hierbas medicinales, difíciles de determinar y muchas veces contaminadas y adulteradas.¹⁶

Las más conocidas son *ma huang*, *jin bu huan*, *syo-saikoto*, *shou-wu-pian*, *chaso*, *onshido*. Los componentes hepatotóxicos son numerosos: efedrina, levotetrahidropalmitina, diterpenos, N-nitroso-fenfluramina. El espectro de daño hepático es muy amplio: daño hepatocelular (con insuficiencia hepática aguda en algunos casos), colestasis, hepatitis autoinmune, esteatosis, hepatitis crónica.¹⁷

Té verde

Se lo utiliza principalmente para perder peso. Forma parte del suplemento dietético denominado Hydroxycut®. El componente hepatotóxico sería un hidroalcohol. Ha sido asociado a lesión hepatocelular (insuficiencia hepática aguda en algunos casos).¹⁸

Virginia serpentaria (black cohosh)

Utilizada para los síntomas de la menopausia. Su componente hepatotóxico es desconocido. Se asocia a hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática aguda.¹⁹

Alcaloides de la pirrolizidina

Se encuentran hasta en el 3% de todas las plantas con flores. Las más conocidas son la consuelda y el senecio. Se ingieren en forma de infusiones para diversos usos, se les da especialmente a los niños.²⁰

Estos alcaloides son ésteres cíclicos que producen síndrome de obstrucción sinusoidal, el cual puede presentarse de forma aguda, subaguda o crónica (cirrosis).⁹

Centella asiática

Es utilizada para numerosos propósitos, como pérdida de peso, reducción de celulitis, trastornos cutáneos, estrés. Los componentes hepatotóxicos serían triterpenos pentacíclicos. Hemos publicado tres casos de hepatotoxicidad asociados al consumo de esta hierba medicinal. En dos casos el daño fue de tipo hepatocelular, y en uno colestasis con cirrosis.²¹

Uña de gato

Es utilizada como antiinflamatorio, inmunoestimulante, energizante y antineoplásico. Comunicamos un caso de hepatotoxicidad, con daño de tipo hepatocelular, al Congreso Argentino de Gastroenterología 2010.

Chaparral

Es utilizada para perder peso y en trastornos reumatológicos. El componente hepatotóxico es el ácido nordihidroguaiarético. Se asocia con daño hepatocelular (incluida insuficiencia hepática aguda) y colestasis.²²

Kava kava

Se la utiliza como ansiolítico y antidepresivo. El componente hepatotóxico sería el alcaloide pipermetistina. Se asocia con daño hepatocelular (incluida insuficiencia hepática aguda) y colestasis.²³

Camedrio

Utilizado para perder peso. Los componentes hepatotóxicos son diterpenos. Se la ha asociado a daño hepático agudo y crónico, colestasis y hepatitis autoinmune.²⁴

Escutelaria

Utilizada como ansiolítico. Los componentes hepatotóxicos también son diterpenos que producen depleción de glutatión. Se asocia a daño hepatocelular.²⁵

Aceite de poleo

Es empleado como abortivo. Los componentes hepatotóxicos son monoterpenos. Se asocia con daño hepatocelular grave. La N-acetilcisteína ha sido utilizada en casos de hepatotoxicidad asociados a esta hierba.²⁶

Tabla 1. Algunas hierbas medicinales asociadas a hepatotoxicidad.

Aceite de poleo	Hierbas medicinales
Alcaloides de la pirrolizidina	chinas
Camedrio	Kava kava
Centella asiática	Kombucha
Chaparral	Té verde
Escutelaria	Uña de gato
Herbalife®	Virginia serpentaria

Conclusión

Podemos decir que, por diferentes razones, el consumo de hierbas medicinales ha aumentado sensiblemente en Occidente en las últimas décadas. Junto a este incremento, cada vez son más frecuentes los casos de hepatotoxicidad asociados a estos productos (de los cuales sólo una ínfima parte es informada). Desde nuestro punto de vista, se impone un estricto control sobre estas sustancias por las autoridades competentes, una mayor concientización de la comunidad médica acerca de la existencia de este fenómeno y un mayor esfuerzo en comunicar todos los casos de hepatotoxicidad atribuible a hierbas medicinales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

- Jorge O, Ferrero S, Isaguirre J. Hepatotoxicidad asociada al consumo de hierbas medicinales. Revista Digital de ASSCAT (Associació Catalana de Malalts d'Hepatitis) julio 2010 (en prensa).
- Lewis J. Liver disease caused by anesthetics, toxins, and herbal preparations. En: Sleisenger and Fortdtran's gastrointestinal and liver disease. 9th Ed. Saunders, Philadelphia, pp. 1447-1459, 2010.
- Chitturi S, Farrell G. Hepatotoxic slimming agents and other herbal hepatotoxins. J Gastroenterol Hepatol 23:366-373, 2008.
- Navarro V. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Sem Liver Dis 29:373-382, 2009.
- Strader D, Seeff L. Hepatotoxicity of herbal preparation. En Zakim and Boyer's Hepatology. 9th Edition, Saunders, Philadelphia, pp. 551-560, 2006.
- Kennedy J. Herb and supplement use in the US adult population. Clin Ther 27:1847-1858, 2005.
- Chalasan N, Fontana R, Bonkovsky H, et al. Drug induced liver injury network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology 135:1924-1934, 2008.
- Seeff L. Herbal hepatotoxicity. Clin Liver Dis 11:577-596, 2007.
- Zuckerman M, Steenkamp U, Stewart M. Hepatic

- venoocclusive disease as a result of a traditional remedy: confirmation of toxic pyrrolizidine alkaloids as the cause, using an in vitro technique. J Clin Pathol 55:676-679, 2002.
- Rochon J, Protiva P, Seeff L, et al. Drug-induced liver injury network (DILIN). Reliability of the Roussel Uclaf causality assessment method for assessing causality in drug-induced liver injury. Hepatology 48:1175-1183, 2008.
- Verma S, Thuluvath P. Complementary and alternative medicine in hepatology: Review of evidence of efficacy. Clin Gastroenterol Hepatol 5:408-416, 2007.
- Zimmerman H. Hepatotoxicity. 2nd Ed., Lippincot, Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999.
- Guma C, Thome N, Viola L, et al. Tratamiento con ácido ursodeoxicólico en la hepatitis por drogas: Resultados de un estudio piloto y controlado. Resúmenes del XII Congreso Argentino de Hepatología. Buenos Aires Jul 1-4, 2003.
- Faureau J, Ryu M, Braunstein G, et al. Severe hepatotoxicity associated with the dietary supplement Lipokinex. Ann Intern Med 136:590-595, 2002.
- Schoepfer A, Engel A, Fattinger K, et al. Herbal does not mean innocuous: Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements

- from Herbalife products. J Hepatol 47:521-526, 2007.
- Graham-Brown R. Toxicity of Chinese herbal remedies. Lancet 340:673-674, 1992.
- Kane J, Kane S, Jain S. Hepatitis induced by traditional Chinese herbs; possible toxic components. Gut 36:146-147, 1995.
- Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro P, et al. Hepatotoxicity from green tea: A review of the literature and two unpublished cases. Eur J Clin Pharmacol 65:331-341, 2009.
- Lynch C, Folkers M, Hutson W. Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: A case report. Liver Transpl 12:989-992, 2006.
- Bras G, Jelliffe D, Stuart K. Veno-occlusive disease of the liver with nonportal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. Arch Pathol 57:285-300, 1954.
- Jorge O, Jorge A. Hepatotoxicity associated with the ingestion of centella asiática. Rev Esp Enferm Dig 97:115-124, 2005.
- Sheikh N, Philen R, Loue L. Chaparral-associated hepatotoxicity. Arch Intern Med 157:913-919, 1997.
- Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann K. Kava hepatotoxicity: a clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. Eur J Gastroenterol Hepatol 20:1182-1193, 2008.

Experiencia argentina en el abordaje de la tuberculosis extensamente resistente

Extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina. Our experience



Eduardo Abbate, Columnista Experto de SIIC
Profesor Titular Consulto, Departamento de Medicina, Orientación Neumonología, Instituto de Tisiopneumología «Prof. Dr. Raúl Vaccarezza», Buenos Aires, Argentina

Abstract

Drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), defined as the resistance to rifampin and isoniazid plus resistance to any fluoroquinolone and at least one second-line injectable drug (amikacin, kanamycin and capreomycin), has been reported in most regions of the world and poses a new threat to TB control worldwide. Thus, information on safety, tolerability and efficacy of other drugs potentially useful in the treatment of these cases is urgent to improve individual outcomes and control the spread of XDR-TB. We describe the management and treatment outcomes of 18 cases of pulmonary XDR-TB in non-AIDS patients. All patients received daily-supervised therapy with an average of 4 drugs for which their susceptibility had been documented. These schemes included linezolid in 18, moxifloxacin in 13 and thioridazine in 13. All patients became negative to sputum and culture. Eleven patients fulfilled cure criteria, 6 are still in treatment and 3 abandoned the therapy. Long term therapy was well tolerated in most patients, ten presented adverse side effects, and, for these reasons thioridazine was stopped in one patient. Linezolid, moxifloxacin and thioridazine contributed to the satisfactory evolution of our patients. These drugs were considered useful in the reported cases and should be used in specialized centres with experience in the management of XDR-TB.

Key words: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug-resistant tuberculosis, extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB

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

En 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció que la tuberculosis (TB) era la séptima causa de mortalidad en el mundo.¹ Datos más recientes muestran un aumento en el número de casos de esta enfermedad, con un estimado de 9.2 millones de casos nuevos y una mortalidad atribuida a la TB de 1.7 millones de personas en 2006.²

En los últimos años se constató la emergencia de la TB multirresistente (TBMR), definida como aquella TB provoca-

Marisa Vescovo, Médica, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina

Mónica Cufre, Médica, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina

Marcela Natiello, Médica, Instituto de Tisiopneumología «Prof. Dr. Raúl Vaccarezza», Buenos Aires, Argentina

Ana García, Médica, Instituto de Tisiopneumología «Prof. Dr. Raúl Vaccarezza», Buenos Aires, Argentina

Pablo González Montaner, Médico, Instituto de Tisiopneumología «Prof. Dr. Raúl Vaccarezza», Buenos Aires, Argentina

Resumen

La tuberculosis extensamente resistente a múltiples drogas (XDR-TB) (resistente a isoniazida, rifampicina, alguna fluoroquinolona y al menos una entre kanamicina, amikacina o capreomicina), ha sido descrita en la mayoría de las regiones del mundo con efectos devastadores. Por esta razón, la información sobre seguridad, tolerabilidad y eficacia acerca de drogas potencialmente útiles en su tratamiento es de extrema utilidad, no sólo para mejorar el pronóstico individual de estos pacientes sino también para controlar su diseminación. Se presentan 18 casos de localización pulmonar en pacientes sin sida. Se trataron con esquemas que incluyeron en todos los casos linezolid; en 13, moxifloxacina, y en 13, tioridazina, todos negativizaron al examen directo y cultivo del esputo. Once pacientes cumplieron criterios de curación, 6 están aún en tratamiento y 3 abandonaron. Diez pacientes presentaron efectos adversos, en sólo 1 caso debió suspenderse la tioridazina. La utilización de linezolid, moxifloxacina y tioridazina ha contribuido a la evolución satisfactoria de estos pacientes. Estos fármacos son considerados de utilidad en esta serie, pero deben ser empleados en centros especializados con experiencia en el manejo de la XDR-TB.

Palabras clave: tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis multirresistente, tuberculosis extensamente resistente, XDR-TB

da por bacilos resistentes al menos a la isoniazida (H) y a la rifampicina (R) (las drogas de primera línea más potentes para tratar la TB) y desde entonces su prevalencia ha ido en aumento.³⁻⁴ La evolución de la TBMR es peor que la TB producida por bacilos sensibles a la drogas. En un estudio retrospectivo realizado en Estonia, la tasa de curación alcanzó el 83.4% en ésta última, comparada con sólo 57.4% en la TBMR.⁵

En el nuevo milenio, la TBMR no ha podido ser controlada aún. Según la OMS se produjeron 424 203 casos en 2004, lo que constituye un importante reservorio global.⁶

En la actualidad surge un nuevo desafío: la TB extensamente resistente (XDR-TB), que se define como aquella que presenta bacilos resistentes a por lo menos H y R (MR), más resistencia a alguna quinolona, más uno de los siguientes tres inyectables utilizados en el tratamiento antituberculoso: capreomicina (Capr), amikacina (Amik) o kanamicina (Kn).⁷

Recepción: 28/6/2010 - Aprobación: 30/8/2010

Primera edición, www.sicisalud.com: 14/9/2010

Enviar correspondencia a: Eduardo Abbate, Instituto de Tisiopneumología «Prof. Dr. Raúl Vaccarezza», 1281, Buenos Aires, Argentina

Agradecimiento: Los autores expresan su agradecimiento por la inestimable colaboración al personal del laboratorio «A. Cetrángolo» del Hospital "F. J. Muñiz", Instituto de Tisiopneumología «Prof. Dr. R. Vaccarezza» (Jefa: Dra. Marta Ambroggi) y de Micobacterias, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas «C. G. Malbrán» (Dra. Lucía Barrera, Dra. Viviana Ritacco y Dr. Norberto Simboli), cuya valiosa tarea nos permite el manejo clínico racional de la XDR-TB.

La reciente emergencia de un cluster de casos de XDR-TB en KwaZulu-Natal, en Sudáfrica, mostró su efecto devastador en pacientes y personal de salud, alarmantes tasas de mortalidad en aquellos coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y su rápida diseminación nosocomial.⁸

Esta forma temible de TB restringe al máximo las posibilidades de tratamiento y por lo tanto las de curación. Un estudio en Perú, de Mitnick y col., describe el manejo y evolución en pacientes con XDR-TB que fueron referidos para tratamiento individualizado.⁹ De los 651 pacientes estudiados, 48 (7.4%) tenían XDR-TB, los 603 restantes eran portadores de TBMR. Ninguno de los pacientes con XDR-TB estaba coinfectado por el VIH. Los pacientes recibieron tratamiento diario, supervisado con un esquema que incluía en promedio 5.3 drogas (DE 1.3) incluyendo cicloserina (Cs), un inyectable y una fluoroquinolona. De los pacientes con XDR-TB 29 (60.4%) alcanzaron la curación comparados con 400 (66.3%) de los portadores de TBMR.

La presencia de XDR-TB ha sido demostrada en varios países de todos los continentes, incluso en la Argentina.¹⁰ Recientes investigaciones demostraron que aproximadamente el 10% de los casos de MRTB se convierten en enfermos portadores de XDR-TB⁶⁻¹¹ y en algunos casos se puede llegar a formas con resistencia a todas las drogas de segunda línea ("super" XDR-TB).¹²

El objetivo de este trabajo es determinar las características epidemiológicas, clínicas, bacteriológicas y evolutivas (con esquemas terapéuticos que incluyen nuevos fármacos antituberculosos), de los pacientes con diagnóstico de XDR-TB y serología negativa para el VIH atendidos por nosotros.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se analizaron los casos de XDR-TB ocurridos en pacientes con serología negativa para VIH atendidos en el Hospital General de Enfermedades Infecciosas "F. J. Muñoz" e Instituto de Tisiología "Prof. Dr. R. Vaccarezza" de la ciudad de Buenos Aires entre enero de 2002 y diciembre de 2008.

Se definió XDR-TB como resistencia a por lo menos H y R (que es la definición de TBMR) más resistencia a alguna fluoroquinolona y por lo menos a uno de los inyectables usados en el tratamiento de la TB (Kn-Amik-Capri).⁷

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, nacionalidad, lugar de residencia, ocupación, asociaciones mórbidas, localización, antecedentes de tratamientos previos, patrón de resistencia, esquema terapéutico utilizado, tiempo de negativización de la baciloscopia y cultivo, efectos adversos, conducta frente a éstos y evolución de los pacientes.

Se consideró tratamiento exitoso a aquellos casos con criterios de curación (tratamiento completo con confirmación bacteriológica a su finalización); tratamiento completo (finalización del esquema terapéutico sin confirmación bacteriológica). La evolución no exitosa incluyó la muerte (fallecimiento durante el curso del tratamiento), el abandono (tratamiento interrumpido por dos o más meses consecutivos) y la recaída (aparición de un cultivo positivo en un paciente que había concluido el tratamiento).¹³

Las pruebas de sensibilidad se realizaron por la técnica de BACTEC¹⁴ para las drogas de primera línea: estreptomina (S), H, R, etambutol (E). La pirazinamida (Z) se investigó mediante el método de la piramidasa de Wayne.¹⁵ Para las drogas de segunda línea: PAS, Kn y Cs se utilizó la prueba de sensibilidad tradicional en medio sólido de

Lowenstein-Jensen con el agregado de drogas según la técnica de Canetti.¹⁶

La prueba de sensibilidad a ofloxacina (Oflox) se realizó empleando el método de las proporciones en medio de Lowenstein-Jensen a una concentración de 2 mg/l. Cuando la proporción de mutantes resistentes superó el 1%, el aislamiento fue considerado resistente.¹⁷

Por otra parte, se determinó la actividad de moxifloxacina (Mox) y linezolid (Lz) por microdilución en placas, inoculando 10^4 - 10^6 UFC/ml en caldo Dubos. Los rangos de concentraciones ensayados fueron: 16-0.5 mg/ml para Mox y 64-2 mg/ml para Lz. Las lecturas finales fueron realizadas a los 30 días de incubación a 37°C. Para este estudio se clasificaron como sensibles a aislamientos inhibidos en el 99.9% del inóculo por una concentración de antibiótico menor al pico sérico posible de alcanzar con las dosis de uso terapéutico.¹⁷

La genotipificación de los aislamientos se realizó con *fingerprinting* del ADN mediante RFLP IS6110 según el método estándar internacional.¹⁸

Resultados

Entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2008 se atendieron en el Hospital "F. J. Muñoz"/Instituto de Tisiología "Prof. Dr. R. Vaccarezza" de Buenos Aires 18 casos confirmados de XDR-TB con serología negativa para VIH, de los que 9 eran del sexo masculino. En relación con la edad: 9 tenían entre 20 y 39 años, 8 entre 40 y 59 y uno de 61 años (media 37 años). Trece pacientes eran argentinos, tres bolivianos y tres de nacionalidad peruana.

Con respecto al lugar de residencia, 3 pacientes residían en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2 en la provincia de Jujuy, 1 en San Juan, 1 en Córdoba, 1 en Santa Cruz y el resto en el conurbano bonaerense (provincia de Buenos Aires). En esta serie dos pacientes eran trabajadores de la salud: uno era personal de limpieza y el otro auxiliar de enfermería.

De los 18 enfermos estudiados 8 presentaban comorbilidades: 3 casos diabetes mellitus, 2 alcoholismo, 1 anemia crónica, 1 anorexia y 1 lupus eritematoso sistémico.

En la Tabla 1 se presentan las características generales de los pacientes con diagnóstico de XDR-TB. Todos presentaron localizaciones pulmonares, 17 tenían antecedentes de tratamiento previo (3 sólo habían recibido drogas de primera línea).

A partir del mes de noviembre de 2002, en que se obtuvo autorización del Comité de Bioética del Hospital, estos pacientes recibieron Lz, Mox y/o tioridazina (Tio) en dosis terapéuticas sumados a otros fármacos con sensibilidad conservada. Los esquemas terapéuticos utilizados incluyeron de 3 a 6 drogas. En todos los pacientes fue posible utilizar Lz, en 13 Mox y en 13 Tio.

La negativización bacteriológica al directo y al cultivo se alcanzó entre los 7 y los 360 días (Tabla 1). El esquema terapéutico fue mantenido entre 12 y 24 meses. Diez pacientes cumplieron criterios de curación, habiéndose superado los dos años de seguimiento desde la finalización del esquema terapéutico; seis se encuentran recuperados, todavía en tratamiento, y dos abandonaron.

Se observaron efectos adversos a los fármacos en 10 pacientes. Trastornos hematológicos: anemia en 3, pancitopenia en 1. Neurotoxicidad: polineuropatía periférica en 2, neuritis óptica en 2. Otros: aumento transitorio de transaminasas en 3, dermatitis alérgica en 1 e intolerancia digestiva en 1.

En los casos de toxicidad hematológica de nuestra serie, luego de la suspensión transitoria del fármaco hasta la normalización de los valores, se reinició el LZ a la mitad de

Tabla 1. Características generales de los pacientes con diagnóstico de XDR-TB.

Sexo	Nacionalidad	Edad	Comorbilidades	Tratamiento previo (años)	Resistencia	Tratamiento previo	Esquema Terapéutico	Tiempo directo negativo	Tiempo cultivo negativo	Eventos adversos	Conducta	Evolución	Cluster
M	Bol.	40	Alcohol	1	SIREZ-Kn-Cs-Oflox-PAS-Etio	HREZS	Lz-Mox-Tio	180 días	270 días	Anemia, aumento transitorio de transaminasas	Vitamina B + ácido fólico	Curación	Sí M
M	Per.	46	Alcohol	2	SIREZ-Kn-Cs-Oflox-Pas	HREZS-Pas-Oflox-Cs-Kn	Lz-Mox-Tio	21 días	30 días	Parestesia miembros inferiores, anemia	Vitamina B + ácido fólico	Curación	Sí
M	Arg.	36	No	2	SIREZ-Kn-Cs-Oflox-Etio	HREZ-Etio-Amik	Lz-PAS-Mox-Tio	44 días	Positivo 1 colonia 25/11/05	Dermatitis alérgica	Se suspende Tio	Abandono	Sí M
M	Per.	48	No	4	SIREZ-Kn-Pas-Etio-Oflox	HREZ-Pas-Kn-Etio	Lz-Mox-Tio	60 días	90 días	No		Abandono	Sí
M	Arg.	32	No	18	SIREZ-Kn-Oflox	HREZS	Lz-PAS-Cs-Tio-Clof	7 días	7 días	No		Curación	Sí M
F	Arg.	23	No	5	SIREZ-Kn-Oflox-Etio-Capr	HREZS-Cs-Etio-Kn	Lz-PAS-Tio	14 días	14 días	Neuritis óptica	Suspensión transitoria. Reinicia Lz a 600 mg + vitamina B	Curación	Sí
M	Arg.	37	No	6	SIREZ-Kn-Oflox	HREZS-Cs-Oflox-Kn-Eth	Lz-Cs-Tio-Mox	28 días	35 días	Neuritis optica	Suspensión transitoria. Reinicia Lz a 600 mg + vitamina B	Curación	SI
M	Arg.	45	DBT	2	SIREZ-Pas-Cs-Kn-Oflox	HREZS-Cs-Oflox-Kn-Etio-Pas	Lz-Tio-Etio-Mox	90 días	150	Polineuritis periférica	Vitamina B	Curación	No
F	Arg.	55	DBT- A R	5	SIREZ-Kn-Oflox-Etio-Capr-Mox	HREZ	Lz-Cs-PAS	150	120	Anemia	Suspensión transitoria de Lz + leucovorina + vitamina B	Curación	Sí
F	Arg.	43	Anemia crónica	6	SIREZ-Kn-Oflox	HREZ-Oflox-Prot	PAS-Cs-LZ-Mox-Etio	60	120	No		Curación	Sí M
F	Bol.	45		4	SIREZ-Kn-Capr-Etio-Oflox	Kn-Etio-Oflox-Pas-Cs	Lz-Cs-Mox-PAS-Tio	20	20	Pancitopenia	Suspensión transitoria. Reinicia Lz a 600 mg, sin tioridazina + vitamina B y ácido fólico	Curación	Sí M
F	Bol.	20		2	SIREZ-K-Oflox	HRESZ-Cs-Pas-Oflox-Etio	Lz-Mox-PAS-Cs-Etio-Tio	34	63	No		Curación	Sí
F	Arg.	61	DBT	3	SIREZ-Kn-Oflox		Lz-Oflox-Etio-Tio	90	90	No		Curación	SI
F	Arg.	27	LES	2	SIREZ-Kn-Oflox-PAS-Cs	HRESZ-PAS-Etio	Lz-Mox-Tio	35	90	No		Buena	No
F	Arg.	42	DBT	5	HRSZ-Kn-Oflox-PAS-Etio-Capr	HRESZ-PAS-Etio-Cipro-Amik-Amox-Clav	Liz-Mox-Cs-PAS-Etio	90	90	No		Buena	Sí M
F	Arg.	26	Anorexia	0	HRESZ-Kn-Oflox-Capr	0	Lin-Mox-PAS-Etio-Cs	360		Intolerancia con PAS	Se suspende	Lenta pero buena	SI
M	Arg.	27	Antecedente hepatitis B	7	SRHEZ-Kn-Oflox-PAS	PAS-CS-Etio-Oflox-K	Cs-Lz-Tio-Mox-Etio	120	150	Aumento transaminasas	Se suspende 20 días hasta hepatograma normal	Abandono	Sí M
M	Arg.	24	-	3	SHER-Kn-Oflox	Oflox-Etio-Z-PAS-Kn	Cs-PAS-Mox-Lz-Etio-Tio	60	90	No	-	Buena	Sí

Abreviaturas: H: isoniacida, R: rifampicina, S: estreptomycin, E: etambutol, Z: pirazinamida, Capr: capreomicina, Amik: amikacina, Kn: kanamicina, Cs: cicloserina, PAS: Pas, Oflox: ofloxacin, Mox: moxifloxacin, Lz: linezolid, Tio: thioridazina, Etio: etionamida, Prot: protionamida, Cipro: ciprofloxacina, Clof: clofazimina, Amox-Clav: amoxicilina + ácido clavulánico.

la dosis (600 mg/día) con el agregado de vitamina B y ácido fólico. Sólo en el caso de la pacientes con pancitopenia, por recomendación del Servicio de Hematología se suspendió además la Tio.

En 2 casos se observó neuritis óptica tóxica que retrogradó en aproximadamente 20 días con la suspensión del Lz y el agregado de vitamina B. El diagnóstico de neuropatía tóxica fue sustentado por una pérdida aguda bilateral y

simétrica de la visión con escotomas centrales y alteración de la visión de los colores.

Las cepas aisladas de los 18 pacientes fueron analizadas por RFLP, 15 estaban incluidos en *clusters*. Un *cluster* de 7 casos correspondió al patrón RFLP de la cepa M, responsable del brote nosocomial del Hospital "F. J. Muñoz".¹⁹

Discusión

El uso inapropiado de las drogas de segunda línea en un paciente en el que ya han fracasado las de primera línea condiciona la aparición de la TBMR y XDR-TB.²⁰ Las causas incluyen prescripción incorrecta de regímenes terapéuticos, mala calidad de los fármacos, suministro errático de las drogas, falta de adhesión por el paciente.²¹

Esto genera un reservorio de magnitud desconocida que al sumarse a las medidas insuficientes de control de la enfermedad facilita la transmisión a los contactos, quienes adquieren XDR-TB "primaria".²⁰ La adquisición de resistencia y la transmisión de cepas con farmacoresistencia contribuyen entonces a su incidencia.^{20,21}

Las cepas virulentas de XDR-TB han emergido de cepas multirresistentes a través de la resistencia adquirida; en ciertas áreas donde los niveles de TBMR ya son altos, como Corea y Lituania, 15% a 19% de los casos con TBMR son ahora casos de XDR-TB.¹⁰ Este hecho coincide con nuestra casuística, ya que casi todos los pacientes presentaban antecedentes de tratamiento previo. Sin embargo, hay que aclarar que en 3 casos sólo habían recibido drogas de primera línea.

Es esencial prevenir la transmisión de las cepas XDR, pero también es necesario controlar efectivamente las epidemias de TBMR y así evitar que éstas se transformen en cepas XDR.²² En esta serie, la mayoría de los pacientes estaban incluidos en *clusters*, lo que permite concluir que la TBMR que padecieron y a partir de la cual emergió la XDR-TB había sido adquirida de una fuente común de infección, lo que avala el concepto de infección reciente.²³

De forma similar, en Sudáfrica la XDR-TB se informó como un brote, lo cual por definición implica "transmisión". El 55% de los casos no tenían historia previa de TB.⁸ El problema real en este caso, y desde una perspectiva de salud pública, es entonces prevenir la transmisión. La cual se exacerba en los individuos inmunocomprometidos.²³

Mukherjee y col.²⁴ plantean principios en el tratamiento de la TBMR como: usar drogas de primera línea a las que se haya documentado sensibilidad; incluir un inyectable por un mínimo de 6 meses a partir de la negativización del cultivo; utilizar una fluoroquinolona siempre que sea posible; agregar otras drogas de segunda línea hasta alcanzar un mínimo de 4 a 5 drogas, y si hay daño parenquimatoso grave o alto grado de resistencia, considerar el uso de agentes "reforzantes" con evidencia de actividad antimicobacteriana *in vitro*.

En primer lugar, las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia extensa, usualmente también son resistentes al resto de los fármacos de primera línea.²⁵ Por otra parte, los fármacos sugeridos como reforzantes (amoxicilina-clavulánico, claritromicina) no mostraron actividad *in vivo* o los resultados son discordantes.²⁴ Las opciones terapéuticas disponibles se ven seriamente limitadas cuando no es posible utilizar un fármaco inyectable y alguna quinolona, dos drogas bactericidas, pilares del tratamiento de la TBMR. Esta situación obliga a la búsqueda de nuevos fármacos con los cuales enfrentar este desafío.

El Lz fue la primera oxazolidona desarrollada y aprobada para el uso clínico en el tratamiento de infecciones pro-

ducidas por cocos grampositivos resistentes a metilina y vancomicina.²⁶ Los estudios *in vitro* demostraron buena actividad del fármaco contra *M. tuberculosis*, incluyendo las cepas resistentes.^{27,28}

La experiencia clínica con el uso de Lz en el manejo de las infecciones micobacterianas es todavía motivo de controversia. Valencia y col.²⁹ informaron un caso de un paciente con serología positiva para VIH e infección por *M. bovis* multirresistente tratado en forma satisfactoria con Lz y 5 drogas más durante un período de 11 meses.

El Lz, droga del quinto grupo de la Organización Mundial de la Salud,³⁰ fue empleado por nosotros en enfermos con MRTB con escasas posibilidades terapéuticas, ya sea por resistencia a la mayor parte de las drogas, por efectos adversos o bien por carencia de alguna de ellas, como droga de última oportunidad en tratamiento prolongado siempre asociada a otros fármacos con sensibilidad conservada.^{31,32} En estos enfermos se pudo observar buena evolución clínica y bacteriológica.

El mayor problema limitante relacionado con el uso prolongado del Lz en la TBMR y la XDR-TB es la toxicidad. Se observaron efectos adversos hematológicos y neurológicos cuando el fármaco se administra más de 28 días. Entre los eventos hematológicos, los más frecuentes fueron la trombocitopenia (7.5%) y la anemia (4%).³³ El riesgo de mielosupresión aumenta con la duración de la terapia.³⁴ Según la bibliografía, todos los efectos adversos hematológicos desaparecen con la suspensión del fármaco,³³⁻³⁵ hecho también observado en nuestra serie.

A causa de la baja CIM observada con Lz en las cepas de *M. tuberculosis* en relación con los niveles séricos que dicha droga puede alcanzar con dosis estándar (600 mg 2 veces por día) es posible su reducción a la mitad,²⁸ conducta adoptada por nuestro servicio.

Otro efecto adverso del Lz utilizado en forma prolongada es la neurotoxicidad. Se comunicó neuropatía sensorial y motora y neuritis óptica tóxica.^{36,37} El mecanismo del daño es desconocido, aunque se ha propuesto la toxicidad mitocondrial.³⁷ Al igual que en nuestra serie, la evolución favorable también fue comunicada por otros autores al suspender temporariamente el fármaco con el agregado de complejo vitamínico B.^{36,37}

Un análisis retrospectivo realizado en 4 países europeos no mostró ventajas objetivas del agregado de 600 mg/día de Lz a esquemas terapéuticos individualizados para tratar MRTB o XDR-TB debido fundamentalmente a sus graves efectos adversos.³⁸ Sin embargo, revisiones retrospectivas realizadas en los EE.UU. mostraron hallazgos más positivos.^{39,40}

Udwadia y col.⁴¹ comunicaron recientemente su experiencia con regímenes que contienen Lz para TBMR y XDR-TB, en la India, donde hallaron mayor toxicidad que en los países europeos. Esto podría explicarse por diferencias genéticas, diferente peso corporal o estado de nutrición o por diferencias en la calidad de las drogas.⁴²

Una dosis de 300 mg/día podría disminuir estos efectos adversos manteniendo su eficacia antimicobacteriana.⁴³ El Lz a 300 mg/día está actualmente en investigación en una prueba piloto en Sudáfrica.⁴⁴

En la búsqueda de fármacos alternativos las quinolonas demostraron ser una de las familias más prometedoras.⁴⁵ De todas ellas, la Mox mostró la mejor actividad antibacteriana *in vitro*, este hecho puede estar relacionado con su estructura química. La CIM de esta droga es cuatro veces más baja que la de la levofloxacina.⁴⁶ Su actividad bactericida es comparable a la de la H, con una importante actividad esterilizante.^{47,48} Es importante tener en cuenta que con el

uso generalizado de las fluoroquinolonas para otras enfermedades respiratorias es posible producir tuberculosis con bacilos resistente a ellas.⁴⁹ Si bien se describe resistencia completa de clase, es posible mantener sensibilidad a la Mox en casos de resistencia *in vitro* a ofloxacina (Oflox), como fue constatado en 13 de nuestros enfermos.

El tratamiento de las micobacterias resistentes con drogas no antibióticas es una alternativa potencial en la terapéutica de la TBMR y XDR-TB.⁵⁰ La actividad *in vitro* de las fenotiazinas contra cepas resistentes es relevante. Con respecto a la potencia, se considera que la clorpromacina es igual a la Tio, siendo superiores a la prometazina y a la promazina.⁵¹ La Tio es indicada como droga complementaria, su mecanismo de acción propuesto es el incremento de la actividad de los macrófagos contra *M. tuberculosis*,⁵² y se considera que puede resurgir como agente antimicrobiano⁵³ a pesar de sus efectos colaterales (somnolencia, efectos adversos cardiológicos).

En resumen, podemos afirmar que en nuestro país, donde la última encuesta de resistencias (2005) mostró una

proporción de TBMR en casos nuevos de 2.2%, mientras que en casos previamente tratados fue del 15.4%,⁵⁴ contar con drogas de segunda línea es fundamental para poder luchar contra este flagelo. En casos de resistencia ampliada, como la XDR-TB con escasas alternativas terapéuticas, la utilización de Lz, Mox y Tio permitió llegar a la curación en el 61% de los casos, y 22% de los casos tuvieron buena evolución y continúan en seguimiento [abandonaron 3 (17%)]. Las cifras de curación logradas en este trabajo están algo por debajo de lo publicado por nosotros hasta 2006.⁵⁵

Sin embargo, podemos concluir que en nuestra experiencia, la utilización de Lz, Mox y Tio ha contribuido a la evolución satisfactoria de estos pacientes, la mayoría curados, superando los dos años de seguimiento sin recaídas.

Estos fármacos son considerados de utilidad en la serie presentada, pero deben ser utilizados en centros especializados con experiencia en el manejo de la TBMR y de la XDR-TB.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

- World Health Organization. WHO Factsheet Number 310: The 10 leading causes of death by broad income Group (2004). Geneva, World Health Organization, 2008.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing: WHO Report 2008, Geneva. World Health Organization, 2008.
- Edlin BR, Tokars JL, Grieco MH y col. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Eng J Med* 326:1514-21, 1992.
- Breathnach AS, De Ruyter A, Holdsworth GM, y col. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in a London teaching hospital. *J Hosp Infect* 39:111-17, 1998.
- Kliiman K, Altraja A. Predictors of poor treatment outcome in multi- and extensively drug-resistant pulmonary TB. *Eur Respir J* 33:1085-1094, 2009.
- Zignol M, Hosseini MR, Wright A, y col. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 194:479-85, 2006.
- World Health Organization. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Weekly Epidemiol Record* 81:430-32, 2006.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, y col. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in a patient coinfected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 368:1575-80, 2006.
- Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, y col. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Eng J Med* 359:563-74, 2008.
- Centers for Diseases Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs world-wide. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 55:301-05, 2006.
- Blass SH, Mutterlein R, Weig J, y col. Extensively drug resistant tuberculosis in a high income country: a report of four unrelated cases. *BMC Infect Dis* 8:60-67, 2008.
- Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, y col. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli. *Chest* 136:420-25, 2009.
- Laserson KP, Thorpe LE, Leimane V, y col. Speaking the same language: treatment outcomes definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 9:640-45, 2005.
- Siddigi SH, Libonati JP, Middlebrook G. Evaluation of a rapid radiometric for drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 13:908-12, 1981.
- Wayne LG. Simple pyrazinamidas and ureasa test for routine identification of Mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 109:147-31, 1974.
- Canetti G, Rist N, Grosset J. Mesure de la sensibilité du bacilli tuberculleux aux drogues antibacillaires pour la méthode des proportions. *Rev de Tuberculose* 27:217-72, 1963.
- Guidelines for drug susceptibility testing for second line anti tuberculosis drugs for DOTS-PLUS. WHO/CDS/TB 2001.288.
- Van Embden JDA, Cave MD, Crawford JT, y col. Strain identification of Mycobacterium tuberculosis by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol* 31:406-09, 1993.
- Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, y col. Nosocomial spread of HIV-related Multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis* 176:637-42, 1997.
- Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis. Implications for global public health. *N Engl J Med* 356:1554-56, 2007.
- Van Rie A, Enarson D. XDR tuberculosis: an indicator of public health neglect. *Lancet* 368:1554-56, 2006.
- Blower S, Superville V. Predicting the future of XDR tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 7:443, 2007.
- Van Helden PD, Victor T, Warren RM. The «source» of drug resistant TB outbreaks (letter). *Science* 314:419-20, 2006.
- Mukherjee J, Rich ML, Socci AR, y col. Programmes and principles in treatment of Multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 363:474-81, 2004.
- Shah NS, Wright A, Bai GH, y col. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 13:380-87, 2007.
- Ballow CH, Jones RN, Biedenbach DJ, y col. A multicenter evaluation of linezolid antimicrobial activity in North America. *Diagn Microbiol Infect Dis* 43:75-83, 2002.
- Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Pérez Fernández Turégano C, y col. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 47:416-17, 2003.
- Fortun J, Martín-Davila P, Navas E, y col. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 56:180-85, 2005.
- Valencia ME, Moreno V, Laguna F, y col. Multiresistant tuberculosis caused by Mycobacterium bovis and human immunodeficiency virus infection. Are there new therapeutic possibilities? *Enferm Infect Microbiol Clin* 19:37-39, 2001.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361. Emergency update 2008. Executive summary (leaflet available requesting to: tbdocs@who.int).
- Abbate E, Brea A, Cufre M, y col. Linezolid in multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur Respir J* 24(Suppl.48):485s, 2004.
- Abbate E, Brea A, Cufre M, y col. Linezolid en el tratamiento de tuberculosis multirresistente. *Archiv Bronconeum; 40(Suppl.4)*: 26, 2004.
- Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, y col. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 46:2723-26, 2002.
- Green SL, Maddox JC, Huttenbach ED. Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 285:1291, 2001.
- Acha V, Zarageta M, Martínez Y, y col. Linezolid induced anemia. *Enferm Infect Microbiol Clin* 21:321-22, 2003.
- Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, y col. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis* 4:528-31, 2004.
- Lee E, Burger S, Shah J, y col. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 37:1389-91, 2003.
- Migliori GB, Eker B, Richardson MD, y col. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 34:387-93, 2009.
- Schechter GF, Scott C, True L, y col. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 50:49-55, 2010.
- Condos R, Hadjiangelis N, Leibert E, y col. Case series report of a linezolid-containing regimen for extensively drug-resistant tuberculosis. *Chest* 134:187-92, 2008.
- Udwadia ZF, Sen T, Moharil G. Assessment of linezolid efficacy and safety in MDR-and XDR-TB: an Indian perspective (letter). *Eur Respir J* 35:936-38, 2010.

Ciertas enzimas se relacionan con mecanismos de defensa en los desequilibrios nutricionales

Certain enzymes are related to defence mechanisms in cases of eating disorders

María Susana Feliu, Columnista Experta de SIIC
Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Cátedra de Nutrición, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Nora Slobodianik, Dctora en Ciencias Químicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Paula D. Perris, Bioquímica, Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Previous papers on thymocyte suspensions of rats, point to the activity of adenosine deaminase (ADA) as a potential marker of nutritional status. Some authors have verified its increase in the serum of patients with pathologies related to lymphocytes T. Therefore, subjects with nutritional disorders have shown depression of the immune system, evaluated through immunological markers. So, we analyze if serum ADA activity on populations in at nutritional risk, could be considered as a functional biochemical parameter. We studied women with anorexia nervosa, obese children of both sexes, and children with cystic fibrosis; the activity of ADA(U/L) was determined by the Giusti and Galanti method. The results showed a statistically significant increase when the groups were compared with a control of well-nourished samples from the respective age-match.. These findings reinforce the hypothesis which proposes that the determination of serum ADA activity is a functional indicator related to defence mechanisms in studies on nutrition.

Key words: adenosine deaminase, nutritional imbalances, anorexia nervosa, obesity, cystic fibrosis

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

Resumen

Algunos investigadores señalan la estrecha interrelación entre el desarrollo y funcionamiento de los linfocitos T con la actividad de la adenosina desaminasa (ADA). Trabajos previos de nuestro grupo, en modelos experimentales, demostraron que el estrés nutricional causado por la distorsión de nutrientes en la dieta provoca incremento en la actividad de ADA en timo de rata. Se demostró aumento en la actividad de esta enzima en suero de pacientes con enfermedades que comprometen los mecanismos de defensa. Se analizó si la actividad de ADA sérica podría considerarse parámetro bioquímico funcional en el seguimiento de poblaciones en riesgo nutricional. Para ello se la estudió en suero de individuos, con compromiso del estado nutricional evaluado a través de diferentes indicadores, en diferentes situaciones fisiopatológicas. Se estudiaron mujeres con anorexia nerviosa; escolares obesos y niños con fibrosis quística. Los valores de cada grupo fueron comparados con los obtenidos en individuos sanos de igual edad (C). Los resultados muestran un incremento en la actividad de ADA estadísticamente significativo con respecto a C. El análisis integral refuerza la hipótesis de proponer la determinación de la actividad sérica de ADA como un indicador funcional relacionado con los mecanismos de defensa en los estudios de nutrición.

Palabras clave: adenosina desaminasa, desequilibrios nutricionales, anorexia nerviosa, obesidad, fibrosis quística

Interrelaciones entre nutrición e infección

Durante los últimos años se lograron avances significativos en el conocimiento de los aspectos bioquímicos y clínicos resultantes de los desequilibrios nutricionales. La malnutrición es consecuencia del desequilibrio provocado entre las necesidades específicas de nutrientes indispensables y la energía que demanda el organismo, y su provisión por parte de los alimentos. Esta distorsión lleva a una capacidad funcional alterada; la depresión de los mecanismos de defensa que conduce a un aumento significativo de la susceptibilidad a la infección es de vital importancia.¹⁻⁵

Aunque el estado de nutrición y el estado inmunitario modulan la susceptibilidad a la infección, la infección *per se* tiene, además, un efecto de retroalimentación sobre el estado nutricional. Por otra parte, se demostró que el estado nutricional es el factor que determina que, ante la

presencia de un agente patógeno (virus, bacteria, etc.), el equilibrio se desplace de un período prepatológico a un patológico hacia la infección subclínica o hacia la enfermedad o muerte.^{2,6}

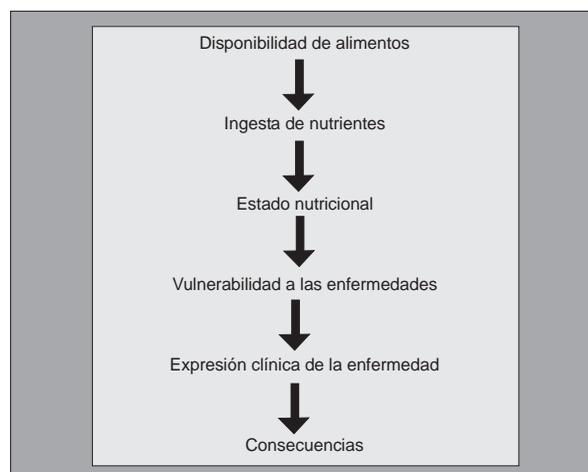


Figura 1.

Por otra parte, la malnutrición es un síndrome complejo causado por una ingesta inadecuada de energía, proteínas,

Recepción: 29/6/2010 – Aprobación: 16/9/2010

Primera edición, www.siicsalud.com: 22/9/2010

Enviar correspondencia a: Nora Slobodianik, Universidad de Buenos Aires, 1113, Buenos Aires, Argentina
nslobo@ffyb.uba.ar

Patrocinio: Los trabajos realizados en la Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, fueron parcialmente financiados por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Buenos Aires (B074).

vitaminas y minerales que afecta en forma adversa el funcionamiento del sistema inmunitario; la depresión de éste –humoral, secretorio y celular– puede ser explicada como consecuencia de la deficiencia de nutrientes indispensables (hierro, Zn, vitamina A, B₁₂, ácido fólico, piridoxina) o exceso de otros (grasas) solos o en combinación con malnutrición energético-proteica.^{4,5}

La desnutrición –deficiencia calórico-proteica– deprime el sistema inmunitario; esto conduce a una mayor predisposición a contraer enfermedades, agravarlas y dificultar la recuperación; por otra parte, los niños enfermos pueden desnutrirse velozmente.³

El tipo de respuesta y la vulnerabilidad de un tejido a los efectos del desequilibrio nutricional dependen de la velocidad fisiológica de recambio celular. La cinética de proliferación en los órganos linfoides y en particular en el timo, sugiere que éstos son sumamente susceptibles a los efectos de la malnutrición. En 1845, Simon describe el timo como un «barómetro» muy sensible a la malnutrición. Asimismo, varios trabajos *post mortem* muestran una atrofia tímica marcada en niños con malnutrición proteico-energética grave.^{1,2,7}

Los múltiples desequilibrios nutricionales presentes en niños con malnutrición calórico-proteica, así como las infecciones coexistentes, hacen difícil definir los efectos específicos de cada uno de ellos sobre el timo. Por este motivo es necesario recurrir a modelos experimentales con animales, que permitan fijar una única variable; estos modelos permiten, además, dilucidar cuáles son los procesos intratímicos que llevan a la depresión de la inmunidad celular. El modelo experimental en ratas posibilita además, la extrapolación al hombre, pues la atrofia tímica descrita en el humano es similar a la observada en modelos murinos.⁷

Investigaciones realizadas en Bolivia, en niños gravemente malnutridos como consecuencia de la alimentación exclusiva con maíz a partir del destete, y con infecciones en el tracto gastrointestinal y las vías respiratorias, mostraron a través de la ecografía modificaciones en el tamaño y morfología del timo. Además, estudios *post-mortem* en niños malnutridos, así como los realizados en modelos experimentales con animales en crecimiento, mostraron atrofia de los tejidos linfoides, siendo el timo el más afectado.⁷

Enzimas tímicas

Existen evidencias de la relación causa-efecto entre la deficiencia de enzimas específicas y la depresión del sistema inmune; éste parece ser altamente sensible a las alteraciones del metabolismo de los nucleótidos. Esto sugiere que otros factores que afecten el sistema inmune también podrían provocar alteraciones en el metabolismo de los nucleótidos.^{8,9}

Algunos investigadores señalan la estrecha interrelación entre el desarrollo y funcionamiento de los linfocitos T con la adenosina desaminasa (ADA), la purina nucleósido fosforilasa (PNP) y 5' nucleotidasa (5'NT); estas enzimas se encuentran involucradas en el metabolismo de las purinas. El esquema de la ruta metabólica es el siguiente:

La ADA funciona en la desaminación de adenosina y desoxiadenosina a inosina y desoxiinosina, respectivamente; la PNP cataliza la fosforilación de inosina, desoxiinosina (productos de la catálisis de la ADA) y guanosina y desoxiguanosina, produciendo hipoxantina y guanina, respectivamente; la 5'NT es necesaria para la funcionalidad de los linfocitos, ya que desfosforila los nucleósidos monofosfatos a los correspondientes nucleósidos.¹⁰

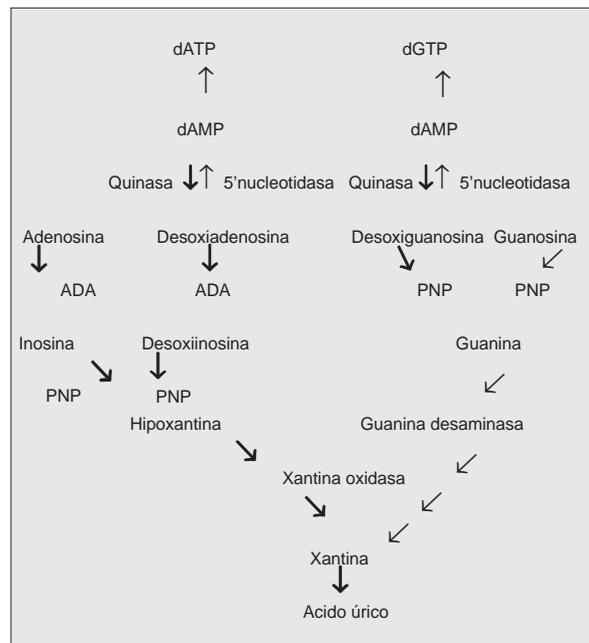


Figura 2.

La actividad de la ADA es mayor en los timocitos que en los linfocitos provenientes de nódulos linfáticos, bazo y médula ósea; algunos investigadores demostraron que dicho aumento está asociado a timocitos corticales. Algunos estudios mostraron que la expresión de ADA es una función del grado de maduración de los timocitos corticales y, que los timocitos corticales inmaduros y timocitos precursores en médula ósea, presentan disminución en la actividad. La deficiencia de PNP se asocia con disminución en el número de células T (inmunidad celular) con pocos efectos sobre los linfocitos B (inmunidad humoral).¹⁰

La deficiencia congénita de ADA y PNP afecta el desarrollo de los linfocitos T, probablemente como consecuencia de la acumulación intracelular de niveles tóxicos de desoxinucleótidos. La disfunción inmunitaria provocada por deficiencias en ADA y PNP es consecuencia de la acumulación de desoxinucleósidos y su conversión en desoxinucleótidos.¹¹

Varios estudios documentaron que la deficiencia de ADA provoca acumulación *in vivo* y toxicidad *in vitro* de adenosina, desoxiadenosina y sus metabolitos. Una de las hipótesis propuestas para explicar el posible mecanismo bioquímico es que la deficiencia de la enzima impide la inmunocompetencia, aumentando los niveles de adenosina intracelular e induciendo aumento en los niveles intracelulares de AMP cíclico (AMPC); los niveles aumentados de AMPC inhiben la respuesta y la citólisis inmunitaria. En linfocitos de sangre periférica de individuos con deficiencia de ADA se determinaron altos niveles de AMPC. Por otra parte, estudios en individuos con deficiencia congénita de ADA y PNP mostraron aumento de desoxiATP y desoxiGTP, respectivamente; éstos son tóxicos para los timocitos, ya que no son degradados. Al incrementarse los niveles de dATP se inhibe la formación de ATP y de fosforribosa pirofosfato, que son esenciales para la síntesis *de novo* de purinas y pirimidinas. Estas observaciones demuestran la íntima relación existente entre la actividad de ADA y PNP y el funcionamiento de los linfocitos T.⁸⁻¹¹

Actividad de enzimas tímicas y desequilibrios nutricionales

Trabajos previos de nuestro grupo, con un modelo experimental de ratas en crecimiento (cepa Wistar),

demonstraron que el estrés nutricional causado por la distorsión de nutrientes en la dieta –carencia de proteína o desequilibrio en el perfil de los aminoácidos indispensables– promueve un incremento en la actividad de ADA y PNP, sin modificar la actividad de 5'NT, en el timo. Es importante remarcar que en estos estudios no se observaron diferencias en la ingesta calórica expresada en función de la masa metabólicamente activa entre los lotes experimentales y sus respectivos controles; tampoco se manifestaron síntomas clínicos de deficiencia de otros nutrientes esenciales. Por consiguiente, se podría inferir que el aumento en la actividad de estas enzimas se debe a que la deficiencia proteica o el desequilibrio en aminoácidos indispensables o ambos, pondría en marcha un mecanismo alternativo en la ruta metabólica de las purinas, que evitaría la formación de productos potencialmente tóxicos para los linfocitos T. Por otra parte, la administración de una dieta de recuperación, con alta proporción de proteínas de alta calidad, fue capaz de revertir los efectos provocados por la malnutrición proteica o el desequilibrio en el perfil de aminoácidos indispensables sobre la actividad de ADA y PNP en timocitos. Es importante destacar que aún queda por dilucidar los mecanismos por los cuales se produce el aumento de la actividad de la ADA en cuadros de malnutrición.¹²⁻¹⁸

La rápida respuesta de la actividad de la ADA a los desequilibrios nutricionales y a la posterior recuperación, señala esta determinación como un potencial indicador funcional del estado nutricional. Un indicador funcional debe reunir las siguientes características:¹⁹

- responder directamente a alguna alteración metabólica;
- depender sólo del estado nutricional;
- ser muy sensible a cambios en el estado nutricional con respecto a un nutriente determinado;
- ser independiente de la edad del sujeto;
- poder determinarse en material de fácil acceso.

Algunos autores demostraron un aumento en la actividad de ADA, en suero y otros fluidos biológicos de pacientes con diferentes enfermedades que comprometen los mecanismos de defensa.²⁰ De acuerdo con estos hallazgos, se podría inferir que la actividad de esta enzima en suero seguiría el mismo comportamiento que el observado en el timo de rata.¹⁵ Por esto, analizamos si la determinación de la actividad sérica de ADA podría considerarse parámetro bioquímico funcional en poblaciones en riesgo nutricional.^{21,22} Para esto, se analizó la actividad sérica de la ADA en grupos de individuos en los cuales se observó compromiso en el estado nutricional, a través de diferentes marcadores.²³⁻²⁷

Se estudiaron: a) jóvenes adultas con anorexia nerviosa al mes de admisión en la Asociación de Lucha contra la Bulimia y la Anorexia (ALUBA)(Grupo AN), utilizándose como controles mujeres de igual rango etario y nivel socioeconómico, se excluyeron las que presentaron un

Tabla 1. Valores de ADA en FQ, O, FQ, C1 y C2.

Pacientes	AN	C1	O	C2	FQ	C2
n	26	22	33	48	16	48
ADA	25.7 ± 8.2*	21.0 ± 4.6	27.1 ± 9.1*	23.0 ± 5.6	36.3 ± 15.8*	23.0 ± 5.6

* (p < 0.02) con respecto a los controles.

índice de masa corporal menor de 17.5 (grupo C1). b) escolares de ambos sexos con sobrepeso u obesidad (grupo O), asistidos en el Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital "Pedro de Elizalde", de la ciudad de Buenos Aires. Como controles se analizaron niños de igual rango de edad y del mismo nivel socioeconómico (grupo C2); c) niños de ambos sexos, con fibrosis quística (grupo FQ, edad 5 meses a 9 años) asistidos en el Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital "Pedro de Elizalde". El control fue el grupo C2.

A todos los participantes, se les extrajo sangre en ayunas y en el suero se determinó la actividad de la ADA por el método de Giusti y Galante.²⁸

Los resultados, expresados en media ± DE (UI/l), fueron comparados con sus controles, aplicando la prueba de Student²⁹ (Tabla 1).

Los resultados obtenidos muestran en los grupos estudiados, un incremento estadísticamente significativo en la actividad de la ADA, con respecto a sus controles sanos de igual edad.

Trabajos previos en el mismo grupo de pacientes anoréxicas demostraron que los niveles plasmáticos de transtirretina (prealbúmina) fueron estadísticamente inferiores a los de sus respectivos controles de igual edad, por lo que estos hallazgos sugieren compromiso del estado nutricional;²⁵ por otro lado, un grupo de niños y adolescentes con trastornos en la conducta alimentaria (anorexia o bulimia), presentaron disminución significativa en los niveles séricos de C3c e IgA total en saliva respecto del de referencia;²⁴ estos resultados indicarían un comprometido estado de la respuesta inmunitaria. Por otra parte, trabajos previos con niños escolares obesos demostraron compromiso en los mecanismos de defensa, evaluados a través de algunos parámetros inmunológicos, entre ellos el contenido total de IgA en saliva;²⁶ por otra parte, se observó disminución en la concentración de albúmina sérica, hecho que manifiesta un estado nutricional deteriorado.

Trabajos preliminares en el mismo grupo de niños que padecen fibrosis quística sugieren un deterioro en el sistema inmunitario, evaluado a través de fracciones séricas de complemento (C3c, C4c). Además se observó disminución en la concentración de transferrina y tendencia a los valores bajos en la concentración de transtirretina que demuestran un estado nutricional alterado.²⁷

El análisis integral de todo lo expuesto en esta revisión sugiere la importancia de incorporar la determinación de la actividad de la adenosina desaminasa sérica en la evaluación bioquímica del estado nutricional, como un indicador funcional relacionado con los mecanismos de defensa.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.sic.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

1. Chandra RK. Nutrition and immunology: from the clinic to cellular biology and back again. Proc Nutr

Soc 58:681-683, 1999.

2. Jolly CA, Fernandez G. Protein-energy malnutrition and infectious disease: Sinergistic interactions.

«Nutrition and immunology. Principles and practice.» Gershwin ME, German JB, Keen CL (Eds.). Human Press Inc (New Jersey), pp. 195-202, 2000.

Confirman la utilidad de la quimioterapia específica en la enfermedad de Chagas crónica

Confirmation of the usefulness of chemotherapy in the treatment of chronic Chagas disease



Diana L. Fabbro, Columnista Experta de SIIC
Docente-Investigador, Centro de Investigaciones sobre Endemias Nacionales, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

María Laura Bizai, Bioquímica, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Mirtha Leonor Streiger, Lic. en Química, Especialista en Salud Pública y Administración Hospitalaria, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina
Mónica Lilian del Barco, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina
Norberto Alejandro Amicone, Médico, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina
Enrique Daniel Arias, Médico Cirujano, especialidad Cardiología, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

Abstract

*The evaluation of trypanocide treatment in chronic chagasic adults requires long-term follow-up studies. One hundred and twelve asymptomatic chronic adults infected with *T. cruzi* living in Santa Fe city were followed up for an average period of 23 years using parasitological, serological, and clinical studies. Fifty-five of these patients underwent specific antiparasitic treatment (27 with nifurtimox; 28 with benznidazole) and 57 remained untreated. The efficacy of the treatment was shown in 45.5% of treated patients by the persistent parasitological and conventional serological negativization, along with a preventive effect in the development of myocardial damage. In this group, another 23.6% of infected adults presented questionable serology or complete negative seroconversion in their last check up. They will probably be part of the «cured» patients group in the next few years. It was observed that in the infected adults who did not receive specific treatment, the conventional serology always remained positive and the development of electrocardiographic disturbances attributable to chronic Chagas myocardiopathy was 5 times as high as the one observed in the treated patients.*

Key words: Chronic Chagas disease, treatment, *T. cruzi*, nifurtimox, benznidazole

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

Cien años atrás (1909) Carlos Chagas identificaba y describía la infección provocada por un parásito unicelular que denominó *Trypanosoma cruzi*. Esta infección parasitaria, conocida como enfermedad de Chagas, es endémica en muchos países latinoamericanos. Estimaciones recientes indican que al menos 8 a 10 millones de personas padecen la infección crónica (PAHO/WHO 2006).¹

La enfermedad de Chagas tiene una fase aguda (30 a 60 días post-infección), con escasos síntomas y baja mortalidad. Superado este período, en ausencia de tratamiento tripanocida el paciente ingresa en el período crónico latente, estado subclínico de duración variable, en general muy prolongado en años, que puede extenderse durante toda la vida. La miocardiopatía crónica es la manifestación más importante de la enfermedad de Chagas. También puede provocar otras alteraciones

Resumen

La evaluación del tratamiento tripanocida en adultos con enfermedad de Chagas crónica requiere estudios de seguimiento muy prolongados. Ciento doce adultos con infección crónica por *T. cruzi*, asintomáticos, residentes en la ciudad de Santa Fe, fueron evaluados durante 23 años en promedio mediante estudios parasitológicos, serológicos y clínicos. De ellos, 55 fueron tratados (27 con nifurtimox y 28 con benznidazol) y 57 permanecieron sin tratar. Se demostró la eficacia del tratamiento específico en el 45.5% de los pacientes tratados, por su negativización parasitológica y serológica convencional persistente, acompañada de un efecto preventivo en la evolución del daño miocárdico. En este grupo tratado, otro 23.6% de los infectados presentaron serología dudosa o seroconversión negativa completa en el último control. Estos probablemente se incorporen en los próximos años al grupo de pacientes «curados». En los infectados que no recibieron tratamiento específico se observó que la serología convencional permaneció siempre positiva y que las alteraciones electrocardiográficas compatibles con miocardiopatía chagásica crónica fueron 5 veces mayores que la que presentó el grupo de pacientes tratados.

Palabras clave: enfermedad de Chagas crónica, *T. cruzi*, nifurtimox, benznidazol

orgánicas tales como megacolon o megaesófago. Estas patologías se presentan en el 20% al 30% de los enfermos con infección crónica, con diferentes niveles de gravedad.

Las alteraciones cardíacas incluyen anomalías del sistema de conducción intraventricular, arritmias ventriculares, disfunción del nódulo sinusal, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca y aneurisma ventricular.^{2,3} Las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes son insuficiencia cardíaca y muerte súbita.^{4,5}

Los mecanismos por los cuales algunos pacientes enferman no son completamente conocidos. Para explicar la fisiopatología de la enfermedad de Chagas crónica, se propusieron diferentes hipótesis: mecanismos autoinmunes,^{6,7} la acción directa del parásito y la hipótesis mixta. El planteo de la persistencia de mecanismos autoinmunes, que no podrían ser desactivados con la desparasitación, fue motivo para desaconsejar el tratamiento en los enfermos con infección crónica.^{8,9}

En las últimas décadas, estudios clínicos y experimentales señalaron la importancia de la presencia de *T. cruzi* y de la respuesta inmune inducida por el parásito en el daño miocárdico.¹⁰⁻¹⁵

Recepción: 29/3/2010 - Aprobación: 18/6/2010
Primera edición, www.sicisalud.com: 28/6/2010
Enviar correspondencia a: Diana L. Fabbro, Universidad Nacional del Litoral, 3000, Santa Fe, Argentina
dfabbro@fbc.unl.edu.ar

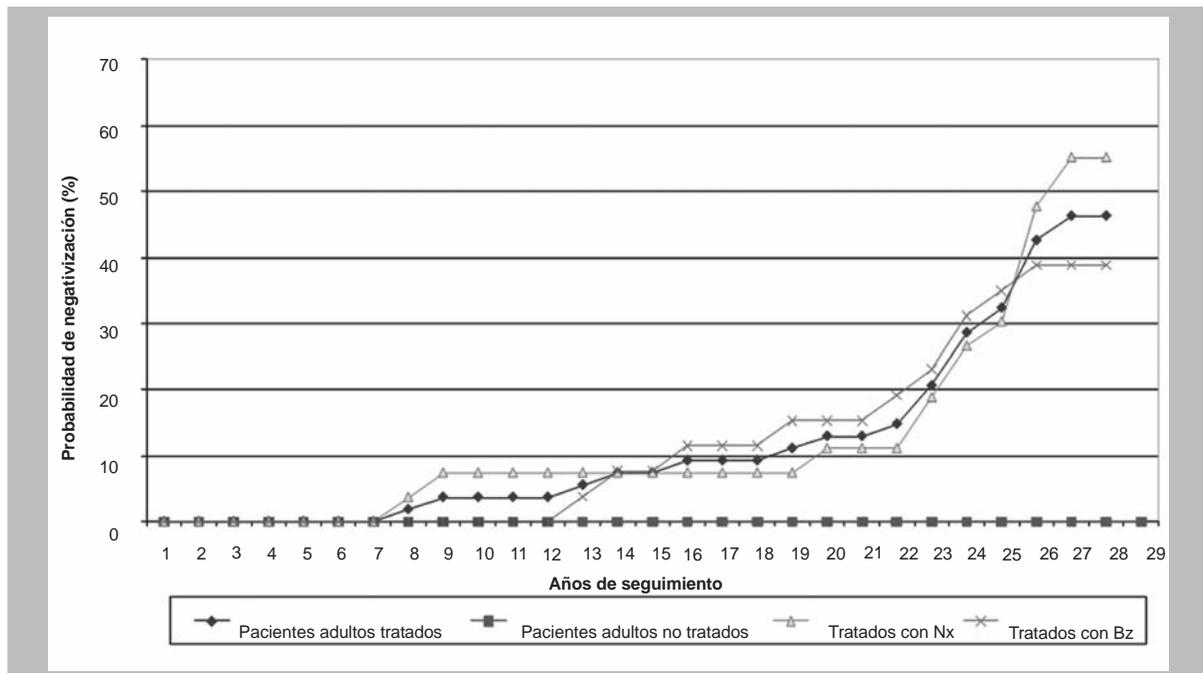


Figura 1. Probabilidad de seroconversión negativa de infectados chagásicos crónicos tratados (nifurtimox o benznidazol) y no tratados.

El nifurtimox y el benznidazol son las únicas drogas tripanocidas de uso clínico aceptadas. No son completamente inocuas para el paciente^{16,17} y hay cepas de *T. cruzi* resistentes.¹⁷⁻¹⁹ A pesar de los avances en el conocimiento de la biología del *T. cruzi*, no se han desarrollado nuevas drogas.

La efectividad de estos fármacos fue evaluada por diferentes investigadores.²⁰⁻³³ Los resultados obtenidos de estas experiencias varían de acuerdo con la edad y el área geográfica del infectado, así como con la dosis y el tiempo de administración del tratamiento.

Se acepta que el nifurtimox y el benznidazol son eficaces en la mayoría de los infectados en la fase aguda de la infección chagásica. Por lo tanto, el tratamiento antiparasitario específico debe ser suministrado en todos los casos de infección reciente, contraída por cualquiera de las vías de transmisión, independientemente de la edad, y en la infección congénita, hasta los 3 años de edad.^{29,30} En estos casos se consigue eliminar la parasitemia y los anticuerpos anti-*T. cruzi*, parámetros establecidos como criterios de cura.³⁴

Los pacientes inmunocomprometidos con signos clínicos de reactivación de la infección también deben recibir tratamiento tripanocida, siempre bajo estrecha supervisión.³⁵ Además, se demostró que en los niños menores de 14 años con infección crónica la terapia específica logra la negativización de la serología convencional en un tiempo promedio entre 3 y 8 años, según la edad a la que se inicia el tratamiento, y en un porcentaje mayor del 50%.³¹

No hay consenso respecto del tratamiento antiparasitario específico en adultos con infección crónica. La ausencia de métodos parasitológicos sensibles, la persistencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* varios años postratamiento, sumado a la lenta evolución de la miocardiopatía chagásica, obligan a realizar seguimientos muy prolongados para evaluar la eficacia de la terapia tripanocida en sujetos con infección crónica.

Se presentan aquí datos actualizados de un estudio no aleatorizado, publicado en 2007.²⁶ En él se había observado que el 37% de los adultos con infección crónica asintomática que recibieron tratamiento presentaron sero-

conversión negativa persistente en un tiempo promedio de 16 años. Además se registró un efecto protector, ya que las alteraciones electrocardiográficas compatibles con miocardiopatía chagásica se presentaron en 3.7% de los tratados y 15.8% de los infectados que no recibieron tratamiento y permanecieron con serología reactiva.

Tres años después del estudio citado, con 23 años de seguimiento promedio, se continuó con el control serológico y clínico de 112 pacientes con infección crónica inicialmente asintomáticos, de los cuales 55 recibieron tratamiento tripanocida (27 con nifurtimox y 28 con benznidazol) y 57 permanecieron sin tratar. Ambos grupos fueron comparables en edad y tiempo de seguimiento.

Los criterios de inclusión fueron: presentar serología convencional para *T. cruzi* reactiva para todas las pruebas (hemoaglutinación indirecta, aglutinación directa con 2-ME, inmunofluorescencia indirecta y ELISA); tener entre 17 y 46 años; no presentar signos ni síntomas de miocardiopatía chagásica crónica con ECG y radiografía de tórax normales, y tener residencia estable en la ciudad de Santa Fe, Argentina.

Se dio prioridad para recibir tratamiento etiológico a los pacientes con parasitemia demostrable por xenodiagnóstico. Las dosis y el tiempo de administración fueron de 8-10 mg/kg/día de nifurtimox durante 45 a 60 días o 5 mg/kg/día de benznidazol durante 30 días.

Los efectos colaterales se observaron en 32% de los pacientes tratados con nifurtimox y en 27% de los que recibieron benznidazol. No hubo diferencias significativas, respecto de la intolerancia, entre ambas drogas $p = 0.6843$. Entre los tratados con benznidazol, la manifestación más frecuente fue el eritema maculopapuloso; mientras que entre quienes recibieron nifurtimox los trastornos digestivos fueron el efecto adverso más frecuente. Ninguno de ellos fue grave.

Los estudios parasitológicos postratamiento fueron 100% negativos, con un promedio de 3 xenodiagnósticos por paciente, mientras en los infectados no tratados se demostró parasitemia en el 26.5%.

En los infectados que recibieron tratamiento la evolución de los anticuerpos anti-*T. cruzi*, evaluada por serología

convencional, fue la siguiente: 45.5% presentó negativización serológica persistente (todas las pruebas negativas en los últimos dos o más controles anuales o bianuales sucesivos) (14 pacientes tratados con nifurtimox y 11 con benznidazol); en 23.6% se registró una caída significativa de títulos, con reactividad en el valor de corte (1/32) para alguna de las pruebas serológicas y por debajo del mismo en otros, o bien todas las pruebas negativas sólo en el último control (6 con nifurtimox y 7 con benznidazol), y el 30.9% restante permaneció con serología reactiva (7 tratados con nifurtimox y 10 con benznidazol). En el grupo control, no tratado, la serología se mantuvo positiva en la totalidad de los pacientes.

Dentro del grupo de infectados tratados que permanecieron con anticuerpos anti-*T. cruzi*, el 30% tuvo un seguimiento más prolongado (promedio de 24 años) y el 70% restante sólo de 18 años.

En la Figura 1 (curvas de Kaplan-Meier) se observa que la probabilidad de seroconversión negativa global para el grupo que recibió tratamiento antiparasitario específico fue del 46% (55% en los tratados con nifurtimox y 39% en los que recibieron benznidazol), siendo nula para el grupo no tratado. Al comparar las curvas con la prueba de *log-rank*, las tasas de negativización serológica entre los pacientes tratados y no tratados presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.005$), pero no según la droga utilizada ($p = 0.7010$).

La mediana de los tiempos de negativización de la serología convencional para los tratados con nifurtimox y benznidazol fue de 25 y 22 años, respectivamente. No se hallaron diferencias significativas entre la distribución del tiempo de negativización según la droga empleada (prueba de Mann-Whitney, $p = 0.11$).

Respecto de la evolución clínica de los pacientes, la presencia de enfermedades asociadas como hipertensión, diabetes u obesidad, así como la presencia de alteraciones

en el electrocardiograma a la edad de 50 años o más, fueron similares en ambos grupos, tratados y no tratados.

En cuanto a las alteraciones electrocardiográficas atribuibles a miocardiopatía chagásica crónica, se registraron sólo en 3.64% (2/55) de los que recibieron tratamiento y en 17.54% (10/57) de los infectados que no fueron tratados. Las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Es importante destacar que estos resultados se obtuvieron administrando el tratamiento con benznidazol durante 30 días. Se podría especular que la negativización de la serología convencional para Chagas se habría producido en un porcentaje mayor de pacientes si el tratamiento se hubiera realizado por 60 días. No obstante, otros investigadores describieron efectos adversos graves, como polineuritis, después del día 45 de tratamiento con esta droga.^{22,36,37}

A pesar de que éste no es un ensayo clínico aleatorizado y la muestra es pequeña, aporta al conocimiento de una situación clínica real por el prolongado tiempo de seguimiento.

Se señalan así los beneficios del tratamiento tripanocida en los individuos con infección crónica: por un lado, el elevado porcentaje de seroconversión negativa persistente (45.5%); a ello se suma el 23.6% que presentó serología convencional dudosa o negativa en el último control, y que probablemente en los próximos años se incorpore al grupo de pacientes «curados». Por otra parte, es de destacar que la incidencia de miocardiopatía chagásica crónica fue 5 veces inferior a la observada en los pacientes que no fueron tratados y mantuvieron sus anticuerpos anti-*T. cruzi*.

Este trabajo corrobora la importancia de la persistencia del parásito en la evolución de las lesiones cardíacas, tal como se observó en otras investigaciones clínicas y experimentales.^{38,39}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.sic.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

1. PAHO-WHO 2006. Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. OPS/HDM/CD/425-06, 2006.
2. Hagar JM, Rahimtoola SH. Chagas' heart disease. *Curr Probl Cardiol* 20:825-924, 1995.
3. Rassi A Jr, Rassi SG, Little WC. Chagas' heart disease. *Clin Cardiol* 23:883-889, 2000.
4. Manzullo EC, Chuit R. Risk of death due to chronic chagasic cardiopathy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94:317-320, 1999.
5. Rassi A Jr, Rassi SG. Sudden death in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol* 76:75-96, 2001.
6. Engman D, Leon J. Pathogenesis of Chagas heart disease: role of autoimmunity. *Acta Trop* 81:123-132, 2002.
7. Cunha-Neto E, Bilate A, Hyland K, Fonseca S, Kalil J, Engman D. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: A case for molecular mimicry. *Autoimmunity* 39:41-54, 2006.
8. Laguens R, Cabeza Meckert P, Vigliano C. Patogenia de la miocarditis chagásica crónica humana. *Medicina (Bs. As.)* 59:63-68, 1999.
9. Rodrigues Coura J, Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97:3-24, 2002.
10. Tarleton RL, Zhang L. Chagas Disease Etiology. Autoimmunity or parasite persistence? *Parasitol Today* 15:94-99, 1999.
11. Bellotti G, Bocchi EA, Moraes AV. In vivo detection of Trypanosoma cruzi antigens in hearts of patients with chronic Chagas' heart disease. *Am Heart J* 131:301-307, 1996.
12. Brandariz S, Schijman A, Vigliano C, Viotti R, Levin MJ. Role of parasites in the pathogenesis of Chagas' cardiomyopathy. *Lancet* 347:914, 1996.
13. Kierszenbaum F. Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease. *Acta Parasitol* 52:1-12, 2007.
14. Bonney KM, Engman DM. Chagas heart disease pathogenesis: one mechanism or many? *Curr Mol Med* 8:510-518, 2008.
15. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto J. Chagas heart disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104:152-158, 2009.
16. Castro J, Toranzo ED. Toxic effects of nifurtimox and benznidazole. Two drugs used against American trypanosomiasis (Chagas' disease). *Biomed Environ Sci* 1:19-33, 1988.
17. Stoppani A. Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Bs. As.)* 59:147-165, 1999.
18. Filardi LS, Brener Z. Susceptibility and natural resistance of Trypanosoma cruzi strains to drugs used clinically in Chagas disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 81:755-759, 1987.
19. Campos RF, Guerreiro ML, Sobral K, Lima R, Andrade SG. Response to chemotherapy with benznidazole of clones isolates from the 215F strain of Trypanosoma cruzi (biotype Type II, Trypanosoma cruzi II). *Rev Soc Bras Med Trop* 38:142-146, 2005.
20. Andrade ALS, Zicker F, Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection. *Lancet* 348:1407-1413, 1996.
21. Barclay CA, Cerisola JA, Lugones H, Ledesma O, Silva L, Bouzo G. Aspectos farmacológicos y resultados terapéuticos del benznidazol en el tratamiento de la infección chagásica. *Prensa Med Argent* 65:239-244, 1978.
22. Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 44:1-21, 2002.
23. Cerisola JA. Chemotherapy of Chagas infections in man. *Scientific Publication Pan Am Health Org* N° 347, 1977.
24. Estani SS, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg* 59:526-529, 1998.
25. Fabbro D, Arias E, Streiger M, et al. Evolutionary behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 42:99-109, 2000.

La importancia del compromiso vertebral en la enfermedad de Paget

Vertebral compromised in Paget's disease



Zulema Man, Columnista Experta de SIIC
Directora Científica Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías Médicas. Presidenta de la Fundación FUNDEMOS. Ex Presidenta de la Sociedad Argentina de Osteoporosis. Directora de los Cursos de Postgrado en Osteología de la Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina

María Silvia Larroudé, Médica Especialista en Reumatología y Osteología, Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Paget's bone disease (PD) is characterized by a focal disorder of the skeleton, initially determined by an excessive bone resorption and subsequent exaggerated formation, finally adopting a typical histological configuration often referred to as «mosaic-like». Macroscopically, the bone is deformed and its diameters are enlarged, resulting in a greater bone size, which is very vascularized and with a disordered structure. This abnormality seems to lie in the regulation of osteoclasts, which are increased in number and size. The most common location is the axial skeleton, especially the pelvis, sacrum, lumbar spine and skull. In our sample of patients with PD, we found vertebral compromise in 47% of patients who had previously been classified as monostotic and in 36.8% of polyostotic PD patients. Vertebral compromise can affect the spinal cord because of complications in the circulation, generating a quadriplegia or paraparesis, depending on the affected vertebral level. The hypothesis suggested by this condition is vascular «theft» or «entrapment». We subscribe to the importance of early medication of these patients with vertebral complications, because these neurological problems can be dramatically turned round using the now simple and appropriate medical treatment of PD.

Key words: Paget's disease, vertebral compromise, spinal cord



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

Resumen

La enfermedad ósea de Paget (EP) se caracteriza por un trastorno focal del esqueleto, inicialmente determinado por una excesiva resorción del hueso y una subsiguiente formación exagerada, adoptando finalmente una configuración histológica típica denominada «en mosaico». Macroscópicamente el hueso se deforma y sus diámetros se agrandan, resultando un hueso de mayor tamaño, muy vascularizado y de estructura desordenada. La anormalidad parece estar en la regulación de los osteoclastos, que están aumentados en número y tamaño. La ubicación más frecuente es el esqueleto axial, especialmente la pelvis, el sacro, la columna lumbar y el cráneo. En nuestra población de pacientes con EP detectamos un compromiso vertebral en el 47% de los pacientes que habíamos calificado previamente como monostóticos y en el 36.8% de los pacientes con EP poliostótica. El compromiso vertebral puede afectar la médula espinal por compromiso de la circulación, generando cuadriplegia o paraparesia, dependiendo del nivel vertebral afectado. La hipótesis sugerida de dicha afectación es el «robo» o «atrapamiento» vascular. Esto explica la importancia de medicar tempranamente a los pacientes con compromiso vertebral, ya que estos problemas neurológicos revierten drásticamente con el hoy simple y adecuado tratamiento médico de la EP.

Palabras clave: enfermedad de Paget, compromiso vertebral, médula espinal

Generalidades

La enfermedad de Paget (EP) ósea es un hallazgo incidental frecuente en las radiografías y la centellografía ósea.¹ Se caracteriza por un trastorno focal del esqueleto, inicialmente determinado por una excesiva resorción del hueso y una subsiguiente formación exagerada, adoptando finalmente una configuración histológica típica denominada "en mosaico". Macroscópicamente el hueso se deforma y sus diámetros se agrandan, resultando un hueso de mayor tamaño, muy vascularizado y de estructura desordenada. La anormalidad parece estar en la regulación de los osteoclastos que están aumentados en número y tamaño.²

La prevalencia de la EP en el mundo es muy variable, y se presenta con una distribución geográfica bastante pe-

culiar. Es frecuente en el norte de Europa: en Inglaterra afecta al 3% de la población mayor de 40 años y dentro de la propia Inglaterra hay zonas donde la prevalencia es mayor (por ejemplo Lancashire, donde afecta a más del 6% de la población mayor de 55 años). También es frecuente en Francia, Alemania, norte de España, Estados Unidos (2% a 3%), Nueva Zelanda y Australia, en tanto que en la Argentina, fundamentalmente aparece en las regiones mesopotámica y pampeana. Por el contrario, es muy rara en los países escandinavos y Asia.³

La EP afecta el 3% de la población mayor de 40 años y 10% al 15% de los ancianos, con una leve predilección por los hombres (relación hombre:mujer 3:2). La EP tiene una importante incidencia familiar: 15% al 30% de los afectados tienen un antecedente familiar. En parentescos de primer grado, el riesgo de padecerla es 7 veces mayor.

Si bien su etiología aún se desconoce a ciencia cierta, algunas características que aportan a una hipótesis sobre su origen son las siguientes: se reconoce un factor genético y asociación con infecciones por algunos virus de crecimiento lento.^{2,3} Se encontró una relación entre la EP y el sistema HLA, ya que se observa con frecuencia una mayor incidencia de antígeno HLA-DWQ1 en pacientes con EP

Recepción: 13/8/2010 - Aprobación: 7/7/2010
Primera edición, www.siic.salud.com: 17/8/2010

Enviar correspondencia a: Zulema Man, Centro TIEMPO, C1117ABH, Buenos Aires, Argentina
zulemaman@hotmail.com

con antecedentes familiares o sin ellos. Una probable etiología viral se apoya en el hallazgo de inclusiones similares a nucleocápsides virales en el núcleo y citoplasma de osteoclastos sólo en sitios pagéticos. El virus podría pertenecer a la familia de los paramixovirus, del tipo del virus sincicial respiratorio o el distemper canino. Una hipótesis unificadora de estos factores étnicos, genéticos e infecciosos, aceptada actualmente por varios investigadores, es que la EP tendría origen en una infección viral común, que tiene lugar en etapas tempranas de la vida en un huésped genéticamente susceptible y que lo predispone a una lesión osteoclástica que se pone de manifiesto en la edad adulta, generalmente entre los 50 y 60 años.^{5,6}

Desde el punto de vista histopatológico, la lesión inicial es un aumento de la resorción ósea y como respuesta a ello numerosos osteoblastos son reclutados en los sitios pagéticos donde se produce una rápida formación de hueso nuevo. Pero el hueso neoformado es anormal, probablemente por la naturaleza tan acelerada del proceso: las fibras de colágeno se depositan en forma desordenada, anárquica y la médula ósea se presenta infiltrada por tejido conectivo fibroso excesivo e hipervascularizado. La mineralización ósea generalmente es normal. Las localizaciones más frecuentes de la EP en una serie de 108 pacientes realizada por nuestro grupo en 1997, fueron pelvis 63%, cráneo 49%, fémur 45% (bilateral 16%), raquis 37%, tibia 27% (bilateral 5%), húmero 10%.² El 25% de los casos presenta la forma monostótica de la enfermedad y el 50% al 90% de las lesiones cursan asintomáticas.³

Se describieron tres fases histopatológicas: fase lítica (incipiente-activa), con predominio de osteoclastos, fase mixta (activa), con resorción y reparación simultáneas y fase blástica (tardía inactiva), con predominio de la actividad osteoblástica.⁴⁻⁸

Introducción

Cuando la EP de columna compromete un único segmento se denomina monostótica; si los segmentos afectados son más de uno, se la llama poliostótica. La columna lumbar es afectada en 58% de estos casos, las vértebras más comúnmente comprometidas son L4 y L5. La columna torácica es afectada en 48% y la cervical en el 14%. Es muy raro el compromiso de la región atloaxoi-dea.^{9,10}

El compromiso vertebral puede afectar la médula espinal y el flujo sanguíneo causando cuadriparesia o paraparesia, según el nivel afectado.^{9,10}

El flujo de sangre al hueso pagético puede exceder la normalidad y la hipótesis es que se genera un "robo vascular" que causa una isquemia reversible que afecta la médula espinal. El tratamiento médico en el momento adecuado puede revertir estas complicaciones.

En la radiología se observan zonas de esclerosis importante que coexisten con zonas de radiolucidez acentuada, aumento de los diámetros óseos y engrosamientos corticales. Cuando hay una incurvación en algún hueso largo pueden observarse pequeños trazos de fisuras corticales perpendiculares al periostio, localizadas en la cortical correspondiente a la convexidad de la deformación.^{9,10}

El centellograma óseo es en estos casos un gran auxiliar ya que con un mapeo del esqueleto pueden identificarse las posibles localizaciones, que se verán como zonas de mayor captación del isótopo. Luego se puede completar con las radiografías de los huesos afectados donde se buscarán las imágenes típicas y se valorará el grado de extensión de la enfermedad.^{9,10}

La expansión del cuerpo vertebral se visualiza en la radiografía como un aumento anteroposterior y lateral de

las dimensiones vertebrales; sin embargo, la altura de la vértebra no se modifica.^{9,10} Se observan condensaciones subcondrales del hueso trabecular. Por lo general, la fase temprana vista en la radiología vertebral es la fase mixta, con engrosamiento e hipertrofia del hueso trabecular y con el típico aumento de densidad de la vértebra. El diagnóstico diferencial incluye metástasis, osteosarcoma, carcinoma y linfoma de Hodgkin. El mayor tamaño del cuerpo vertebral es una pista útil para el diagnóstico de base de la EP. Excepcionalmente puede presentarse la fase lítica y marcada osteopenia de la vértebra. Puede ser difícil diferenciar la fase lítica de la EP de otras causas de osteólisis y colapso vertebral. Este es el caso de la utilidad de la biopsia del cuerpo vertebral. En casos de esclerosis vertebral grave se observa la denominada vértebra de marfil.¹¹

El compromiso del arco neural puede ser difícil de evaluar en radiografías simples, por lo que se aconseja realizar una tomografía computarizada o una resonancia magnética nuclear.¹²⁻¹⁴

Tabla 1. Prevalencia de compromiso vertebral en pacientes con EP monostótica.

Pacientes monostóticos	Hombres	Mujeres
n = 17(27%)	7 (41%)	10 (59%)
Edad promedio en años	71 (61-84)	65 (59-74)
Compromiso vertebral	3 (17.6%)	5 (29.4%)

Tabla 2. Prevalencia de compromiso vertebral en pacientes con EP poliostótica.

Pacientes poliostóticos	Hombres	Mujeres
n = 46 (73%)	26 (56.5%)	20 (43.5%)
Edad promedio en años	67 (43-80)	67 (55-85)
Compromiso vertebral	5 (10.8%)	12 (26%)

Aunque la enfermedad es un trastorno focal del hueso y el resto del tejido óseo es metabólicamente normal, el aumento de la remodelación ósea en las zonas afectadas es de tal magnitud que se producen alteraciones significativas en algunos de los parámetros bioquímicos que evalúan el metabolismo óseo, como los valores de fosfatasa alcalina total y ósea, osteocalcina, piridinolina y *crosslaps*. El aumento de los nuevos marcadores óseos como la piridinolina y los *crosslaps* reflejan el aumento en la resorción ósea. El incremento de los niveles de fosfatasa alcalina total (FAL) y fundamentalmente de su fracción ósea, así como de la osteocalcina (este último tal vez sin tanta utilidad clínica en esta enfermedad como se pensó inicialmente) se asocia al aumento de la actividad osteoblástica.



Figura 1. Paciente de sexo femenino, 78 años, con compromiso poliostótico. Se observa expansión vertebral y líneas escleróticas en L4.

El grado de elevación de los parámetros bioquímicos guarda relación con la extensión y gravedad de la enfermedad, por lo tanto es indispensable no sólo para definir el diagnóstico si no también para evaluar el grado

de actividad pagética basal y poder controlar el tratamiento con mayor precisión. Actualmente, en la práctica cotidiana y por una relación costo-beneficio, se admite la evaluación de la actividad de la EP con la determinación sólo de la FAL y de la fracción ósea. El calcio sérico generalmente es normal, pero puede encontrarse aumentado en los casos de inmovilización prolongada o por hiperparatiroidismo coexistente.^{6,7}



Figura 2. Paciente de sexo masculino, 58 años, con compromiso vertebral asintomático con aumento del diámetro anteroposterior.

El motivo de consulta más frecuente es el dolor, aunque en la actualidad una de las formas más habituales por las que se llega a sospechar un diagnóstico de EP es el hallazgo casual de valores elevados de fosfatasa alcalina o el hallazgo, también casual, en un paciente asintomático, de una imagen radiológica compatible con esta enfermedad.^{6,7}

Objetivo

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la prevalencia de la afectación vertebral en pacientes con EP y la actividad de la EP a través de la medición de la fosfatasa alcalina sérica en pacientes clasificados previamente como monostóticos o poliostóticos, que se asisten en nuestro centro.



Figura 3. Paciente de sexo femenino, 78 años, con vértebra de marfil, presenta compromiso poliostótico.

Pacientes y método

Se estudiaron retrospectivamente 63 pacientes con EP, 29 hombres y 34 mujeres, con una edad promedio de 67 años (43-85) que asistieron a nuestro centro.

A los pacientes se les realizaron radiografías dorsal y lumbar de columna anteroposterior y de perfil para diagnosticar el compromiso vertebral, centellografía ósea con tecnecio 99m MDP y/o biopsia ósea en los casos requeridos.

Resultados

En el grupo de pacientes calificados previamente como monostóticos, se observó que el 47% (8/17) presentó afectación vertebral, de la que se ignoraba su existencia en la mayoría de los casos.

En 6 (35%) pacientes se sospechó el diagnóstico por hallazgo radiológico, en 1 (5%) el hallazgo fue centellográfico. Se indicó este estudio porque dos de sus hermanas tenían diagnóstico previo de EP y 1 (5%) paciente consultó por aumento de los niveles de FAL. Fue necesario confirmar el diagnóstico por biopsia ósea en 6 (35%) casos.



Figura 4. Paciente de sexo masculino, 59 años, con compromiso de columna dorsal alta no apreciable en la radiografía. En la resonancia magnética nuclear se puede observar el compromiso de las vértebras dorsales.

Presentaban compromiso de columna lumbar 4 (24%) pacientes, 3 (18%) en columna dorsal (2 en región dorsal baja y 1 en región dorsal alta) y 1 (5%) paciente a nivel de columna cervical alta.

De los 3 pacientes varones con compromiso vertebral, 2 de ellos presentaban aumento de FAL y en el restante el valor era normal.

En el grupo de las mujeres 4 presentaban FAL dentro del rango normal y sólo una tenía niveles elevados de FAL. Por lo tanto el 62.5% de los pacientes con afectación vertebral tenían valores normales de FAL.

Entre los sujetos categorizados previamente como poliostóticos, el 36.8% (17/46) presentó compromiso vertebral, 2 (4%) tenían afectada la columna dorsal, 11 (24%)

la región lumbar y 4 (9%) presentaban compromiso en columna lumbar y dorsal.

Discusión

La EP afecta casi siempre el cuerpo vertebral con una porción variable del arco neural. El compromiso aislado del cuerpo vertebral o el arco neural se observa en un pequeño porcentaje de pacientes.

A nivel radiológico la expresión del cuerpo vertebral es un aumento del tamaño anteroposterior y lateral de la vértebra. En estadios tempranos se observa una fase mixta con engrosamiento e hipertrofia de hueso trabecular. La radiografía muestra un aumento de densidad en la periferia del cuerpo vertebral y relativa transparencia en su centro, que se observa mejor en la radiografía lateral al generarse la imagen de "vértebra en marco". Pero donde mejor se aprecia es en el corte sagital de la reconstrucción por tomografía computarizada.^{4,11}

El compromiso vertebral puede afectar la médula espinal al comprometer la circulación, generando cuadriparesia o paraparesia, según el nivel vertebral afectado. La hipótesis sugerida es el "robo" o atrapamiento vascular.^{6,7} Esto explica la importancia de medicar prontamente a los pacientes con compromiso vertebral debido a la notable reversibilidad de estos defectos neurológicos con el hoy simple y adecuado tratamiento médico de la EP.

La progresión a la fase esclerótica da la imagen de "vértebra de marfil", generada por un aumento de densidad del cuerpo vertebral. No existen cambios en densidad y tamaño del disco intervertebral adyacente. Los diagnósticos diferenciales de una "vértebra de marfil" incluyen metástasis, osteosarcoma, carcinoide y linfoma de Hodgkin. El aumento de tamaño del cuerpo vertebral es una pista útil para el diagnóstico subyacente de EP.

En casos excepcionales, las vértebras en la fase lítica, tienen osteopenia importante y en las radiografías dan una apariencia de "vértebra fantasmal".^{4,11} El arco neural puede estar afectado y la modalidad para evaluarla es la tomografía, también pueden estar comprometidos los tejidos blandos, incluyendo cartílago articular, ligamentos y disco intervertebral.

El hueso pagético es estructuralmente débil. El compromiso del cuerpo vertebral y el arco neural tienen un papel biomecánico. Las complicaciones secundarias a las vértebras afectadas provocan dolor, estenosis vertebral que compromete la médula espinal, disfunción neural o, por el contrario, pueden permanecer asintomáticas. Los síntomas también pueden originarse en un trastorno verte-

bral coexistente. El dolor, a veces muy marcado, es profundo. Puede estar producido por aumento del flujo sanguíneo, microfracturas y artrosis facetaria. Asimismo, las enfermedades del disco intervertebral y la espondilosis provocan dolor. Pero no todos los pacientes con EP vertebral son sintomáticos.

Se comunicó anquilosis vertebral en 4.4%, afectando más comúnmente la región torácica. La EP ha sido asociada con hiperostosis esquelética difusa idiopática o DISH, con menor frecuencia a espondilitis anquilosante y fusión congénita de cuerpos vertebrales. La estenosis de canal tiene una prevalencia del 33% de los casos.

Las causas de disfunción neural son provocadas por expansión posterior de la cápsula vertebral, expansión posterior del arco neural, artritis facetaria, osificación de ligamentos, espondilolistesis, fracturas y compromiso extraóseo. La disfunción neural puede deberse a estenosis vertebral que afecta la médula espinal, más frecuente en el compromiso de la columna torácica y con menor frecuencia en la región cervical. La fractura por compresión es una complicación del cuerpo vertebral que se presenta con un acceso de dolor repentino. La artropatía de articulaciones facetarias también puede causar dolor, junto a la estenosis lateral.

Como podemos observar, el compromiso neurológico es multifactorial, puede atribuirse a mielopatía compresiva por estenosis de canal, osificación de la grasa epidural, platibasia y degeneración sarcomatosa.^{4,11-15}

Conclusión

La afección vertebral puede ser un hallazgo incidental, muchas veces es asintomático y sin actividad de la enfermedad.

En nuestra población con EP, detectamos compromiso vertebral en el 47% de los pacientes que habíamos calificado previamente como monostóticos y en el 36.8% de los diagnosticados con EP poliostótica.

Ante la presencia de compromiso vertebral, aunque los niveles de FAL se encuentren dentro de los valores normales es necesario indicar tratamiento con un bisfosfonato, juntamente con calcio y vitamina D, para impedir las potenciales complicaciones neurológicas.

El reconocimiento de la EP vertebral y sus potenciales complicaciones neurológicas exige identificar esas lesiones antes de que aparezca alguna sintomatología y se tornen definitivas. Es necesario asistir preventivamente las complicaciones clínicas, ya que en la actualidad existen medicaciones largamente probadas, seguras y eficaces para el tratamiento de la EP.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

- Sundaram M. Imaging of Paget's disease and fibrous dysplasia of bone. JBMR 21(Suppl.2), 2006.
- Mills BG, Frausto A. Cytokines expressed in multinucleated cells: Paget's disease and giant cell tumors versus normal. Calcif Tissue Int 61:16-21, 1997.
- Man Z, Fiasché R. Revisión de 109 casos de enfermedad ósea de Paget en la ciudad de Buenos Aires. RAEM 35(3), 1997.
- Dell'Atti C, Cassar-Pullicino VN, Lalam RK, Tins BJ, Tyrrell PN. The spine in Paget's disease. Skeletal Radiol 36(7):609-26, 2007.
- Hadjipavlou AG, Gaitanis LN, Katonis PG, Lander P. Paget's disease of the spine and its management. Eur Spine J 5:370-384, 2001.
- Cundy T, Boland M. Paget disease of bone. Trends in Endocrinol and Metabolism 19(7):246-53, 2008.
- Kanis JA. Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone, 2nd ed. Martin Dunitz, London, UK, 1998.
- McCloskey EV. Neurological complications of Paget's disease. Clin Rev Bone Miner Metab 1:135-143, 2002.
- Saifuddin A, Hassan A. Paget's disease of the spine: unusual features and complications. Clin Radiol 58(2):102-111, 2003.
- Zlatkin MB, Lander PH, Hadjipavlou AG, Levine JS. Paget's disease of the spine: CT with clinical correlation. Radiology 160(1):155-159, 1986.
- Graham TS. The ivory vertebra sign. Radiology 235(2):614-615, 2005.
- Clarke PR, Williams HI. Ossification in extradural fat in Paget's disease of the spine. Br J Surg 62(7):571-572, 1975.
- Boutin RD, Spitz DJ, Newman JS, Lenchik L, Steinbach LS. Complications in Paget's disease at MR imaging. Radiology 209(3):641-651, 1998.

Comentarios clínicos acerca de las micobacteriosis pulmonares

Pulmonary mycobacterioses. Clinical commentaries



Domingo Palmero, Columnista Experto de SIIC
Miembro del Consejo Superior (PEMC-SIIC), Jefe de División
Tisiopneumología, Hospital "Francisco J. Muñiz"; Profesor Titular de
Neumología, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Pulmonary mycobacterioses are diseases caused by environmental mycobacteria with chronic evolution and clinically resembling tuberculosis. We analyzed a series of 26 cases treated at the Hospital F. J. Muñiz, with an average age of 59.2 years, 73.1% female and 80.1% of cases belonging to medium or high socioeconomic status. Pre-existent conditions were found in 88.5% of cases (previous tuberculosis, COPD, silicosis, gastro-esophageal reflux). From the radiological point of view there were nodules, bronchiectasis, and small cavities in 14 cases and extensive cavitary bilateral lesions in 12. The higher frequency of MAC (Mycobacterium avium complex) as a pathogen is highlighted and also the better outcome of patients with lower pulmonary compromise and those affected by M. avium compared to other mycobacteria. The drugs used in the treatment were clarithromycin or azithromycin, associated to ethambutol. The overall cure rate was low (57.7%), but it was higher in cases caused by M. avium (86.7%).

Key words: pulmonary disease, nontuberculous mycobacteria, environmental mycobacteria, *Mycobacterium avium complex*



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

Resumen

Las micobacteriosis pulmonares son afecciones provocadas por micobacterias ambientales, de evolución crónica y clínicamente similares a la tuberculosis. Se analiza una serie de 26 casos asistidos en el Hospital Muñiz de la ciudad de Buenos Aires, con una edad promedio de 59.2 años, 73.1% de sexo femenino y 80.1% de los casos de nivel socioeconómico mediano a alto. Se hallaron enfermedades predisponentes en el 88.5% de los casos (tuberculosis previa, EPOC, silicosis, reflujo gastroesofágico). Desde el punto de vista radiológico se observaron nódulos, bronquiectasias y cavidades pequeñas en 14 casos y lesiones bilaterales cavitarias extensas en 12. Se destacó la mayor frecuencia de *Mycobacterium avium complex* como patógeno, la mejor evolución de los pacientes con menor compromiso pulmonar y la de los afectados por *M. avium* en relación con otras micobacterias. Los fármacos más utilizados en el tratamiento fueron claritromicina y azitromicina, asociados a etambutol. La proporción global de curaciones fue baja (57.7%), pero superior en los casos provocados por *M. avium* (86.7%).

Palabras clave: enfermedades pulmonares, micobacterias no tuberculosas, micobacterias ambientales, *Mycobacterium avium complex*

Introducción

Las micobacterias ambientales (MA) o no tuberculosas (antiguamente denominadas "atípicas") son organismos ubicuos, ampliamente difundidos en el suelo y el agua. La exposición al medio se considera la fuente de infección humana. Existen en la actualidad más de 140 especies de MA, de las cuales no menos de 40 se asocian a patología pulmonar; tradicionalmente (clasificación de Runyon) han sido caracterizadas como micobacterias de crecimiento lento (en más de 7 días) y de crecimiento rápido (en menos de 7 días).¹

Estudios de diferentes países y regiones muestran un incremento de la incidencia de micobacteriosis pulmonares (MP). Las causas de este aumento pueden relacionarse con la mejoría de las técnicas de identificación en el laboratorio, mayor conocimiento médico de las infecciones por MA, incremento de la población de inmunodeprimidos (receptores de trasplantes, terapias inmunodepresoras, VIH/

sida) y posiblemente una mayor exposición ambiental. En general, su incremento se asocia a la disminución de la incidencia de tuberculosis pulmonar.² Un capítulo aparte lo constituyó el fuerte impacto de la micobacteriosis diseminada en pacientes con enfermedad por VIH/sida con bajos recuentos de CD4+ en la era previa a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La incidencia de micobacteriosis diseminada en esta población disminuye marcadamente en la medida que se expande el uso de la TARGA.³

La infección pulmonar por MA en pacientes VIH negativos constituye un desafío al médico tratante por la frecuencia relativamente baja de esta enfermedad y las dificultades diagnósticas y terapéuticas que plantea.

El objetivo de este trabajo es describir las características y la evolución de los pacientes VIH negativos con diagnóstico comprobado de MP asistidos en el Consultorio de Enfermedades Micobacterianas del Hospital F. J. Muñiz, de la ciudad de Buenos Aires durante un quinquenio, así como efectuar una breve revisión del tema.

Pacientes y métodos

Se estudiaron retrospectivamente los pacientes VIH negativos (evaluados mediante ELISA) con diagnóstico bacteriológico de MP asistidos en un período de cinco años (2003-2007) en el Consultorio de Enfermedades Mico-

Recepción: 24/6/2010 - Aprobación: 19/7/2010
Primera edición, www.siic.salud.com: 26/9/2010

Enviar correspondencia a: Domingo Palmero, Universidad del Salvador, C1424AXC, Buenos Aires, Argentina
dipalmero@intramed.net

bacterianas del Hospital Muñiz. Se describen sus características demográficas, enfermedades predisponentes, micobacterias involucradas, tratamiento y evolución.

El diagnóstico de MP se hizo de acuerdo con normas internacionales,^{1,2} es decir dos o más cultivos de esputo positivos de la misma micobacteria, o un cultivo obtenido broncoscópicamente junto con manifestaciones radiológicas (patrón nodular, bronquiectasias, cavitación) y clínicas (tos y expectoración mucopurulenta especialmente matinal, síndrome de impregnación) compatibles.

El aislamiento de micobacterias se efectuó a partir del cultivo en medio de Lowenstein-Jensen en el Laboratorio A. Cetrángolo del Hospital F. J. Muñiz. En el Laboratorio de Micobacterias del ANLIS Carlos G. Malbrán se confirmó género y especie, además de pruebas de sensibilidad a drogas antimicobacterianas por métodos clásicos (CIM en medio líquido) e identificación genética (PRA: PCR *restriction enzyme analysis*).^{4,5}

Los niveles socioeconómicos se describieron según Kotler⁶ como alto (grupos ABC-1), medio (grupos C2 y C3) y bajo (grupos D y E).

Los cálculos estadísticos se efectuaron mediante el programa EpiInfo 3.5.1.

Resultados

Fueron estudiados 26 pacientes ambulatorios de los cuales 19 eran de sexo femenino (73.1%) y 7 masculino (26.9%), con una edad promedio de 59.2 años (DE = 12.9). Su lugar habitual de residencia era: ciudad de Buenos Aires (n = 9), conurbano bonaerense (n = 12), interior del país (n = 5). El nivel socioeconómico fue alto en 7 pacientes; medio en 14 y bajo en 6.

Se identificaron enfermedades predisponentes en 23 casos (88.5%), las cuales fueron: tuberculosis previa (n = 14), EPOC (n = 9), silicosis (n = 3), reflujo gastroesofágico (n = 2).

Respecto de las micobacterias identificadas, en 20 pacientes (76.9%) se aisló *Mycobacterium avium* complex (MAC), diferenciado en 17 *M. avium* y 3 *M. intracellulare*; en 5 se aislaron micobacterias de crecimiento rápido (2 *M. fortuitum*, 2 *M. abscessus*, 1 *M. chelonae*) y en un caso, *M. simiae*.

El patrón radiológico más frecuente fue el cavitario unilateral o bilateral, con destrucción parenquimatosa extensa en 12 casos; en 14 pacientes se observó compromiso pulmonar moderado (bronquiectasias, patrón nodular, cavitaciones menores de 4 cm, opacificación segmentaria o lobular).

Tabla 1. Evolución de los 26 pacientes con micobacteriosis pulmonar, su relación con micobacterias causales y compromiso pulmonar.

Evolución	N (%)	Micobacterias	Afectación pulmonar*	
			Extensa	Moderada
Curados	15 (57.7)	13 <i>M. avium</i> , 1 <i>M. intracellulare</i> , 1 <i>M. chelonae</i>	3	12
Cronificados**	5 (19.2)	2 <i>M. abscessus</i> , 1 <i>M. avium</i> , 1 <i>M. intracellulare</i> , 1 <i>M. fortuitum</i>	5	0
Fallecidos	2 (7.7)	1 <i>M. simiae</i> y 1 <i>M. intracellulare</i>	2	0
Perdidos	4 (15.4)	3 <i>M. avium</i> , 1 <i>M. fortuitum</i>	2	2
Total	26		12	14

*Extensa: patrón cavitario-destrutivo bilateral; Moderada: lesiones unilaterales o bilaterales (opacificación nodular, lobular o segmentaria, bronquiectasias) cavidades unilaterales menores de 4 cm. **Persistencia de cultivos positivos luego de 24 o 12 meses de tratamiento (para MA de crecimiento lento o MA de crecimiento rápido, respectivamente).

Tabla 2. Evolución de los 22 pacientes que completaron el tratamiento según agente etiológico (*M. avium* vs el resto de las micobacterias).

Pacientes	<i>M. avium</i>	Otras MA
Curados	13 (86.7%)	2 (13.3%)
Cronificados o fallecidos	1 (14.3%)	6 (85.7%)
Total	14	8

Valor de p para los porcentajes (prueba exacta de Fisher) < 0.0001.

Tabla 3. Evolución de los 22 pacientes que completaron el tratamiento, según afección pulmonar.

Pacientes	Extensa	Moderada
Curados	3	12
Cronificados o fallecidos	7	0
Total	10	12

Valor de p (prueba exacta de Fisher) = 0.0007.

Tabla 4. Micobacterias ambientales de crecimiento lento y rápido asociadas a enfermedad pulmonar humana.²

Micobacterias ambientales de crecimiento lento	Micobacterias ambientales de crecimiento rápido
<i>M. arupense</i>	<i>M. abscessus</i>
<i>M. asiaticum</i>	<i>M. alvei</i>
<i>M. avium</i>	<i>M. boenickei</i>
<i>M. branderi</i>	<i>M. bollettii</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. brumae</i>
<i>M. chimaera</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. fl orentinum</i>	<i>M. confl uentis</i>
<i>M. heckeshornense</i>	<i>M. elephantis</i>
<i>M. interjectum</i>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. intermedium</i>	<i>M. goodii</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. holsaticum</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. mageritense</i>
<i>M. kubicae</i>	<i>M. massiliense</i>
<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. mucogenicum</i>
<i>M. malmoense</i>	<i>M. peregrinum</i>
<i>M. palustre</i>	<i>M. phocaicum</i>
<i>M. saskatchewanse</i>	<i>M. septicum</i>
<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. thermoresistible</i>
<i>M. shimodei</i>	
<i>M. simiae</i>	
<i>M. szulgai</i>	
<i>M. triplex</i>	
<i>M. xenopi</i>	

El antibiograma de los MAC mostró sensibilidad a claritromicina en 18 casos (90%). Las drogas empleadas para el tratamiento de la infección por MAC fueron claritromicina o azitromicina, etambutol, fluoroquinolonas y amikacina. En los resistentes a claritromicina se reemplazó por rifampicina (no se dispone de rifabutina en la Argentina). La duración del tratamiento de los casos curados fue de 18 a 24 meses (según la extensión radiológica y la respuesta del paciente). El criterio para el alta fue obtener por lo menos 5 cultivos negativos espaciados en el tiempo durante el último año de tratamiento.¹

En las micobacterias de crecimiento rápido se indicó por vía oral trimetoprima-sulfametoxazol (TMS), claritromicina, doxiciclina (en dos casos) y fluoroquinolona (ciprofloxacina, levofloxacina o moxifloxacina). Se adicionó amikacina, cefoxitima o imipenem cuando pudo administrarse ambulatoriamente o por hospital de día. La duración del tratamiento de las micobacterias de crecimiento rápido (en los dos casos curados) fue de 12 meses, con cultivos negativos en la segunda mitad del tratamiento y al alta.

El caso afectado por *M. simiae* (crecimiento lento) fue tratado con claritromicina, doxiciclina, TMS y amikacina, sin respuesta terapéutica.

En la Tabla 1 se describe la evolución de los pacientes en relación con el agente etiológico, además del grado de compromiso pulmonar.

En la Tabla 2 se compara la evolución de los pacientes afectados por *M. avium* con el resto de las micobacterias.

En la Tabla 3 se compara la evolución de los pacientes según el grado de afección pulmonar por la enfermedad micobacteriana.



Figura 1. TC tórax, pequeña lesión cavitaria en lóbulo superior derecho, bronquiectasias, imágenes de árbol en brote (*Mycobacterium avium*).



Figura 2. Rx tórax: compromiso de la llingula (*Mycobacterium avium*).

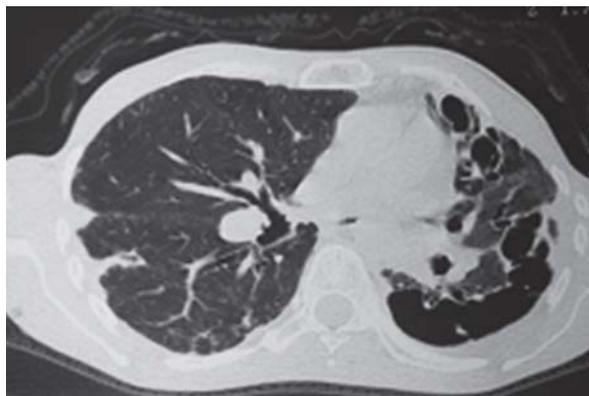


Figura 3. TC tórax, extenso compromiso cavitario del pulmón izquierdo, con bronquiectasias e imágenes nodulares en pulmón derecho (*Mycobacterium fortuitum*).

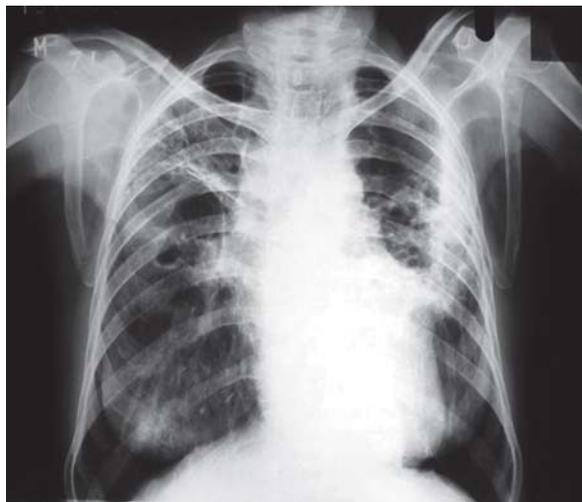


Figura 4. Rx tórax, imágenes cavitarias bilaterales, con ensanchamiento mediastínico por megaesófago chagásico (*M. abscessus*).

Las Figuras 1 a 4 muestran distintos aspectos radiológicos de los pacientes estudiados.

Discusión

Las MA son organismos ubicuos, aislables de suelos y aguas que pueden provocar en el hombre las denominadas micobacteriosis, con afección de distintos órganos (ganglios cervicales, piel y pulmones son los más frecuentes) y formas diseminadas en pacientes inmunodeprimidos. No se demostró la transmisión interhumana, la exposición al ambiente (de allí su denominación de micobacterias ambientales) se considera la fuente de infección. Las MA suelen tener gran capacidad de persistencia por formar biofilms en sistemas fluidos, no las destruye la cloración ni la ozonización del agua potable y las de crecimiento rápido suelen ser resistentes a los desinfectantes.⁷

A nivel pulmonar se identificaron más de 40 especies de MA (se enumeran en la Tabla 4, tomada de²) que pueden causar enfermedad similar a la tuberculosis en pacientes con condiciones subyacentes como bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumoniosis o lesiones granulomatosas residuales producidas por TB y micosis. A partir de la década de 1980 se identificaron otros grupos susceptibles a las MP, como personas de edad mediana no fumadores y sin lesiones pulmonares preexistentes (síndrome de lady Windermere: compromiso del lóbulo medio o llingula con bronquiectasias fibronodulares en ancianas⁸); personas con defectos genéticos de la inmunidad mediada por células que determinan anomalías del eje interleuquina 12-interferón gamma, ciertos alelos del sistema HLA; mutaciones en el regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística y polimorfismos del transportador soluble 11A1 (de la NRAMP-1 o proteína del macrófago asociada a la resistencia natural), del receptor de la vitamina D y del receptor tipo *toll* 2.^{9,10}

En la serie estudiada la mayor parte de los pacientes presentaron condiciones predisponentes, entre las que predominaban las secuelas de la tuberculosis y, a continuación, la EPOC.

El complejo MAC es el patógeno más frecuentemente aislado de las MP (más del 50% de los casos), es resistente a la cloración y al calentamiento del agua y se puede aislar del agua potable de la canilla, máquinas de hielo, piletas de natación y saunas. También ha sido identificado como agente de neumonitis por hipersensibilidad (tipo pulmón del granjero).

La incidencia real de micobacteriosis se desconoce, solamente se dispone de estudios aislados, principalmente de los países desarrollados. Por ejemplo, Marrás y col.¹¹ estimaron en Ontario, Canadá, que la incidencia varió entre 9.1/100 000 habitantes en 1997 a 14.1/100 000 en 2003. Estas tasas superan la de TB, que por otra parte disminuyó en el mismo período.

En Argentina, las MA identificadas en el Laboratorio de Micobacterias del ANLIS Malbrán representan alrededor del 1% de los casos de TB del país (Dra. Lucía Barrera, comunicación personal). En general se estima que su incidencia crece, especialmente en los países desarrollados, en proporción a la disminución de la TB y al incremento de métodos diagnósticos de laboratorio más rápidos y precisos (identificación genética).

Entre los aspectos demográficos de los pacientes asistidos en el Hospital Muñiz es curiosa la divergencia de la condición socioeconómica de estos casos de micobacteriosis (media o alta en el 80%) respecto de los de TB y TB/HIV que se asisten habitualmente que es una población pauperizada con fuertes carencias económicas. Una especulación al respecto podría ser la menor incidencia de TB en los sectores de mejor poder adquisitivo, lo que favorecería la tendencia hacia las micobacteriosis, como se observa en países desarrollados.

Las formas de presentación pulmonar más frecuentes son:^{7,12} cavitaria, similar a la tuberculosis, que requiere la identificación de la especie para el diagnóstico; bronquiectásica: con presencia de nódulos, imágenes de "árbol en brote" y bronquiectasias cilíndricas y fibronodulares (las bronquiectasias son un factor predisponente y consecuencia de la infección del parénquima pulmonar por MA, especialmente el MAC), y neumonitis por hipersensibilidad (se describieron más de 50 casos en el mundo, con presencia de opacidades nodulares en vidrio esmerilado y atrapamiento aéreo).

En la serie de casos comunicada se observaron formas cavitarias con extensa destrucción parenquimatosa, aunque predominó el compromiso pulmonar moderado con bronquiectasias, imágenes nodulares y cavidades menores de 4 cm de diámetro. Lamentablemente, en algunos pacientes (12 de esta serie) se diagnosticó la MP tardíamente, presentándose con formas pulmonares avanzadas, dado que en Argentina no se utiliza de rutina el cultivo de las baciloscopias positivas (excepto en instituciones de referencia, como el Hospital Muñiz) y la sospecha diagnóstica surge del fracaso terapéutico de una presunta TB. La evolución de los casos de esta serie estuvo relacionada con la presentación radiológica: se observó una diferencia significativa de curaciones entre las formas moderadas, en comparación con cronicación o muerte en las avanzadas.

El diagnóstico de una MP parte de aspectos clínicos como la tos productiva con expectoración abundante (especialmente matinal por las bronquiectasias), en ocasiones febrícula o fiebre vespertina y adelgazamiento. Además de las afecciones predisponentes ya descritas, suele ser característico el hábito leptosómico de los pacientes,^{1,13} presentando en ocasiones deformidades de la pared torácica. Las imágenes radiológicas más frecuentes, especialmente asociadas a baciloscopia positiva, sugieren TB y es necesario contar con cultivo en medio sólido o líquido para obtener crecimiento micobacteriano y poder efectuar su identificación por pruebas bioquímicas o métodos genéticos. En la actualidad existen distintos métodos basados en sondas

de ADN asociadas a una PCR previa que permiten identificar género y especie de las MA más frecuentes en patología humana. También puede utilizarse la cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC).¹³ A partir de muestras de esputo es necesario contar con por lo menos dos aislamientos de la misma micobacteria; por el contrario, un aislamiento obtenido por vía endoscópica o punciones se considera suficiente recurso diagnóstico.^{1,2,3,13} Las pruebas de sensibilidad a drogas antimicobacterianas tienen una utilidad restringida en MA, considerándose de mayor concordancia con la clínica la resistencia a claritromicina en el MAC, a rifampicina en *M. kansasii* y *M. xenopi* y a varios antibióticos utilizados en bacterias comunes para las de crecimiento rápido (amikacina, cefoxitima, imipenem, doxiciclina, TMS, fluoroquinolonas, linezolid, tigeciclina).^{1,3} El 76.9% de los casos de esta serie fueron identificados como provocados por el MAC, que fue sensible en el 90% de ellos a claritromicina.

El tratamiento de la MA más frecuente en patología humana, que es el MAC, se hace combinando claritromicina o azitromicina con etambutol y rifabutina.^{1,2,6,13} En nuestro medio, al no disponerse de rifabutina, es reemplazada por una fluoroquinolona (en la actualidad levofloxacina o moxifloxacina) y en casos con gran extensión radiológica (o formas diseminadas en VIH/sida) se agrega amikacina inyectable durante los primeros dos meses del tratamiento. La duración del tratamiento varía entre 18 y 24 meses, con buena respuesta terapéutica, especialmente en *M. avium*. En la serie estudiada *M. intracellulare* no respondió tan bien al tratamiento, so logró la curación en uno de tres casos. La respuesta terapéutica de los pacientes afectados por otras micobacterias fue inferior. La infección por *M. simiae* (crecimiento lento) no responde habitualmente al tratamiento antibiótico, por lo que su pronóstico es grave.¹⁴ En este caso particular, cronicado y luego fallecido por una neumonía grave adquirida en la comunidad, se indicó claritromicina, doxiciclina, TMS y amikacina.

La evolución de los 26 pacientes implicó la curación del 57.7% de los casos, un porcentaje muy lejano del que es de esperar en TB pansensible (superior al 95%) y más similar al de la TBMDR (resistente a múltiples drogas) en el hospital Muñiz (cerca del 60%).¹⁵ El pronóstico varió según la MA: el 86.7% de los curados fueron casos provocados por *M. avium*, mientras que para el resto de las MA aisladas (*M. intracellulare*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* y *M. simiae*) se cronificaron o fallecieron el 85.7%.

Conclusiones

La incidencia de MP en nuestro medio es baja en relación con la TB. El médico debe estar advertido de su existencia, sospechar la posibilidad de MP ante una "TB" con baciloscopia positiva que no responde al tratamiento (en caso de no haberse efectuado el cultivo e identificación de especie micobacteriana), especialmente en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente. La MP pulmonar más frecuente y de mejor respuesta terapéutica en nuestra serie fue la provocada por el MAC.

Un diagnóstico bacteriológico precoz con menor compromiso pulmonar también se relaciona con una mejor evolución de los pacientes. Las pautas terapéuti-

cas son diferentes a las de la TB y los macrólidos como claritromicina y azitromicina (siempre asociados a

etambutol) son los fármacos de elección para el tratamiento de la infección por MAC.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175:367-416, 2007.
2. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 14:665-71, 2010.
3. Corti M, Palmero D. *Mycobacterium avium* complex infection in HIV/AIDS patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 351-63, 2008.
4. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol* 31:175-8, 1993.
5. CLSI susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes: approved standard. CLSI (NCCLS) document M24-A CLSI, Wayne, Pa, EE.UU., 2003.
6. Kotler P. Social marketing. Ed. The Free Press, New York, 1989.
7. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest* 129:1653-72, 2006.
8. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest* 101:1605-9, 1992.
9. Sexton P, Harrison AC. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Thorax* 31:1322-33, 2008.
10. Ryu YJ, Kim EJ, Lee SH et al. Impaired expression of Toll-like receptor 2 in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur Resp J* 30:736-42, 2007.
11. Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario 1997-2003. *Thorax* 8:661-6, 2007.
12. Martínez S, McAdams PH, Batchu CS. The many faces of pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Am J Radiol* 189:177-86, 2007.
13. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest* 133:243-51, 2008.
14. Barrera L, Palmero D, Paul R, López B. Enfermedad por *Mycobacterium simiae* y «*Mycobacterium sherrisii*» en la Argentina. *Medicina* (Buenos Aires), aceptado para publicación, 2010.
15. Palmero D, Ambroggi M, Brea A et al. Treatment and follow-up of HIV-negative multidrug-resistant patients in an infectious diseases reference hospital, Buenos Aires, Argentina. *Int J Tuberc Lung Dis* 8:778-84, 2004.

El subsidio económico al enfermo con tuberculosis incrementa la tasa de curación

Economic subsidies for patients with tuberculosis and their relationship with treatment adherence



María Cristina Chirico, Columnista Experta de SIC
Responsable Programa Control de la Tuberculosis, Hospital "Dr. Antonio A. Cetrángolo", Vicente López, Argentina

Abstract

The aim of the present study was to analyze the usefulness of economic incentives, and their relationship with the treatment adherence of patients affected by tuberculosis (TB). We wanted to know if the application of the Law of Protection 10 436 in the northern suburbs of Buenos Aires was effective in raising the cure rate. A retrospective cohort study was performed and two groups were analyzed: 1) patients receiving an economic subsidy, and 2) patients with no economic subsidy. In group 1) with 804 patients, the treatment success was 93.3%, drop out rate 4.6% and the mortality rate was 2.1%. The directly observed therapy of short course short-term course of treatment (DOTS) was implemented in 76.9% of the total, of which 94.7% presented pulmonary location. In group 2) with 847 patients, the cure rate reached 78.6%, non-adherence 16.2% and died 5.2% died. The directly observed treatment strategy was applied in 51.1% of the cases. The Pulmonary forms appeared in 88.1%. The cure rate of co-infected TB/HIV patients was 80.9% in the first group and 51.4% in the second one. The use of the regime of protection meant that the proposed goal of curing the 85% of the cases was surpassed and it worked as an instrument of assistance and transitory help, which in combination with the DOTS strategy, significantly improved the treatment adherence.

Key words: tuberculosis, subsidy, adherence, directly observed therapy



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

En 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó 9.4 millones de casos nuevos de tuberculosis (TB), con una tasa de incidencia (TI) de 139/100 000 habitantes, lo que representa un incremento en más de 100 000 casos con respecto al año anterior. Se calcula que en el mismo año fallecieron 1.8 millones de personas por esta enfermedad, incluyendo 500 000 entre los casos VIH positivos.¹

La República Argentina, con una población estimada de 40 millones de habitantes, notificó 10 452 pacientes con TB durante el mismo año, la tasa más baja desde 1985, con 26.3 casos cada 100 000 habitantes. El 70% de los casos tenía entre 20 y 64 años. La provincia de Buenos

Resumen

El objetivo del presente estudio fue analizar la utilidad del incentivo económico en relación con la adhesión al tratamiento del paciente afectado de tuberculosis (TB) y conocer si la aplicación de la Ley de Amparo 10.436 en el conurbano norte de la provincia de Buenos Aires fue eficaz para elevar la tasa de curación. Mediante un estudio de cohortes retrospectivo se analizaron dos grupos: pacientes con subsidio económico y pacientes no subsidiados. En el primer grupo, de 804 pacientes, se curaron 93.3%, abandonaron 4.6% y falleció el 2.1%. El tratamiento directamente observado de curso corto (DOTS) fue implementado en 76.9% del total. El 94.7% presentó localización pulmonar. En el segundo grupo, de 847 pacientes, se curaron 78.6%, abandonaron 16.2% y falleció el 5.2%. El tratamiento supervisado se aplicó en 51.1% de los casos. Las formas pulmonares se presentaron en 88.1%. La curación en la asociación VIH/sida fue 80.9% en el primer grupo y 51.4% en el segundo. La utilización del régimen de amparo permitió superar la meta de curar el 85% de los casos y funcionó como un instrumento de asistencia y ayuda transitoria, que en combinación con la estrategia DOTS, mejoraron significativamente la adhesión al tratamiento.

Palabras clave: tuberculosis, subsidio, adhesión, tratamiento directamente observado

Aires, la de mayor concentración demográfica, aportó cerca de la mitad de los casos de TB (n = 4 579) que se registraron en el país, con una TI de 30.4/100 000 habitantes, que supera el promedio nacional.²

La Región Sanitaria V (RSV), zona norte del conurbano bonaerense, con 3 544 901 habitantes, contribuyó en 2008 con la tercera parte de los casos (n = 1 432) que fueron notificados en la mencionada provincia, con una TI de 40.4/100 000 habitantes y con una tendencia al ascenso, de 10% en relación con 2007 (datos locales).

Esa región sanitaria mantiene una elevada confirmación bacteriológica de los casos pulmonares. La localización pulmonar, que se presentó en el 83.5% de los casos (n = 1 196), fue confirmada por bacteriología en el 75.2% (n = 899) (datos locales).

Esta relación de formas pulmonares confirmadas constituye un indicador de calidad diagnóstica y de la búsqueda de casos de TB entre sintomáticos respiratorios en los servicios de salud. Debido a la alta proporción de enfer-

mos bacilíferos, la población sigue expuesta a la infección, lo que provoca nuevos infectados y enfermos en el futuro.

Entre todas las intervenciones para el control de la TB, se demostró que la medida más eficaz es la curación de los casos pulmonares confirmados; éstos constituyen la única forma de transmisión de la enfermedad en la comunidad. Sin embargo, diversos estudios informaron que existen dificultades para lograr la adhesión al tratamiento en una enfermedad crónica como la TB.

La adhesión deficiente a la medicación antituberculosa es la barrera principal para su control mundial, a pesar de que los regímenes terapéuticos recomendados por la OMS demostraron ser sumamente efectivos para prevenir y curar la enfermedad.³

La consecuencia más importante del incumplimiento es el fracaso terapéutico, con la aparición de enfermos resistentes a las drogas. Cuando los bacilos son resistentes a los dos medicamentos más potentes, isoniacida y rifampicina, hablamos de multirresistencia (MDR-TB). En 2007 se estimaron 500 000 casos con MDR-TB en el mundo.^{1,4} Esto implica la necesidad de incorporar medicamentos de segunda línea, que son más costosos, tienen más efectos colaterales y con indicación de tratamientos prolongados, causas que influyen en la no adhesión, perpetuando así la cadena de transmisión de la TB.³

Para priorizar la curación de los pacientes infecciosos y prevenir la emergencia de cepas resistentes a las drogas, en 1992, la OMS declaró el Tratamiento Directamente Observado de Curso Corto (DOTS) como la estrategia mundial para combatir la TB, modalidad en la cual el personal de salud supervisa la toma de los medicamentos.⁵ Desde su lanzamiento, 36 millones de personas se curaron y se evitaron 8 millones de muertes. En 2008, el éxito del tratamiento en el mundo alcanzó al 87% entre los casos pulmonares con bacteriología positiva. Fue la primera vez que se superó la meta de curación del 85% establecida por la OMS.^{1,6}

La adopción de la estrategia DOTS en la Argentina fue incluida en las normas técnicas del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en 2003.⁵ La RSV, que comenzó a utilizarla desde 1994, extendió la cobertura a la mayoría de sus municipios en la última década. Su implementación nos permitió lograr la tasa de curación de 80%, en especial, de los enfermos bacilíferos, durante 2008 (datos locales).

Otro instrumento vigente en la provincia de Buenos Aires desde 1991 es la Ley 10.436, destinada a asegurar la protección socioeconómica del paciente afectado de TB, durante el período de la incapacidad laboral o de la duración del tratamiento, certificado por la autoridad de salud provincial.⁷

Este régimen especial de amparo, también utilizado en la RSV a partir de 1995, y que consiste en el pago de un sueldo básico de la categoría menor de la administración pública provincial, proporciona asistencia económica a todo paciente desprotegido, sin cobertura de ningún sistema de seguridad social, posibilitando así la continuidad y la finalización del tratamiento.⁷

Teniendo en cuenta el mencionado régimen de amparo, el objetivo de nuestro estudio fue analizar la utilidad de este incentivo económico, en relación con la adhesión al tratamiento del paciente afectado de TB y conocer si la aplicación de la ley funcionó como una herramienta eficaz para garantizar la curación.

Pacientes y métodos

Población de estudio

Los datos epidemiológicos, bacteriológicos y clínicos fueron recolectados de un total de 7 042 pacientes notifi-

cados al Programa de Control de la RSV, pertenecientes a los 14 municipios que la componen, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2008.

Las variables analizadas fueron: grupos de edad, sexo, localización de la enfermedad, asociación con el VIH, antecedente de tratamiento previo, evaluación final del tratamiento, resistencia a múltiples drogas y la aplicación de la estrategia DOTS.

Métodos de análisis

Mediante un estudio de cohortes retrospectivo fueron analizados dos grupos de pacientes con TB pulmonar y extrapulmonar confirmadas bacteriológicamente. El grupo 1 lo integraron pacientes que recibieron el subsidio económico; el grupo 2, pacientes no subsidiados elegidos al azar.

El análisis estadístico: la base de datos fue construida empleando el programa Excel® 7.0; el análisis estadístico fue realizado por medio del programa MedCalc® versión 7.02.

Definición de términos

Ley 10.436 y su Decreto Reglamentario 170. Individualización del beneficiario: el médico tratante junto al trabajador social considerarán quiénes se encuentran en condiciones de ser protegidos por el subsidio. Los criterios de evaluación deberán contemplar la condición social de pobre estructural o pauperizado, con dos años como mínimo de residencia permanente en la provincia de Buenos Aires.⁷

Documentación requerida: informe social, resumen de la historia clínica con estudio de los contactos y con confirmación bacteriológica por baciloscopia, cultivo y/o anatomía patológica, más la planilla de control mensual para el seguimiento del tratamiento. Su inobservancia podrá dar lugar a la pérdida del beneficio otorgado.⁷

Adhesión al tratamiento. "Grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicamentos, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, coincide con las instrucciones proporcionadas por el médico o personal sanitario".⁸

Exito del tratamiento. Curado: pacientes con bacteriología positiva que completaron el tratamiento y presentan bacteriología negativa al finalizar éste. Tratamiento terminado: pacientes con bacteriología positiva que completaron el tratamiento en forma regular pero que no presentan registros de bacteriología negativa al finalizar la terapia.⁵

Resultados

Fueron comparados dos grupos de estudio. En el grupo 1 fueron incluidos los 804 pacientes que recibieron el subsidio económico durante el período de estudio 2004-2008. El grupo 2 se conformó por 847 pacientes sin subsidio económico durante el mismo período.

De las variables analizadas se obtuvieron los resultados que se detallan a continuación (Tabla 1).

La distribución por edades en el grupo 1 (pacientes subsidiados) fue: 0 a 14 años, 11 enfermos (1.4%); 15 a 29 años 334 (41.5%); 30 a 44 años 239 (29.7%); 45 a 59 años 158 (19.7%) y en el grupo de 60 y más años 62 pacientes (7.7%). En el grupo 2 la distribución por edad fue: 0 a 14 años 33 pacientes (3.9%); 15 a 29 años 312 (36.8%); 30 a 44 años 205 (24.2%); 45 a 59 años 181 (21.4%) y en el grupo de 60 y más años 116 (13.7%). Del análisis anterior surge que ambas cohortes presentaron una composición similar en los grupos de edades entre 0

Tabla 1. Variables analizadas en pacientes subsidiados y no subsidiados, Región Sanitaria V, Años 2004-2008.

Grupos de edad	Grupo 1		Grupo 2	
	Nº	%	Nº	%
0-14 años	11	1.4	33	3.9
15-29 años	334	41.5	312	36.8
30-44 años	239	29.7	205	24.2
45-59 años	158	19.7	181	21.4
60 y más	62	7.7	116	13.7
Total	804	100.0	847	100.0
Sexo				
Hombres	470	58.5	476	56.2
Mujeres	334	41.5	371	43.8
Total	804	100.0	847	100.0
Localización de la enfermedad				
Pulmonares	761	94.7	746	88.1
Extrapulmonares	43	5.3	101	11.9
Total	804	100.0	847	100.0
Asociación TB-VIH/sida				
Curación	55	80.9	19	51.4
Abandono	5	7.3	9	24.3
Fallecidos	8	11.8	9	24.3
Total	68/804	8.5	37/847	4.4
Antecedente de tratamiento				
Tratamiento original	684	85.1	713	84.2
Retratamiento	120	14.9	134	15.8
Total	804	100.0	847	100.0
MDR-TB				
Curación	10	90.9	3	75.0
Abandono	1	9.1	1	25.0
Total	11/804	1.4	4/847	0.5

y 59 años, sin diferencias significativas, mientras que entre los de 60 años y más, la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.0001$; chi cuadrado 14.824).

En relación con el sexo, el grupo 1 estuvo constituido por 470 hombres (58.5%) y 334 mujeres (41.5%), mientras que el grupo 2 fue conformado por 476 hombres (56.2%) y 371 mujeres (43.8%), sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.3710$; chi cuadrado 0.800).

En el grupo 1 se presentó localización pulmonar en 761 pacientes (94.7%) y extrapulmonar en 43 (5.3%); en el grupo 2 las formas pulmonares correspondieron a 746 pacientes (88.1%) y con localización extrapulmonar a 101 (11.9%). La diferencia fue estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p = 0.0001$; chi cuadrado 21.828).

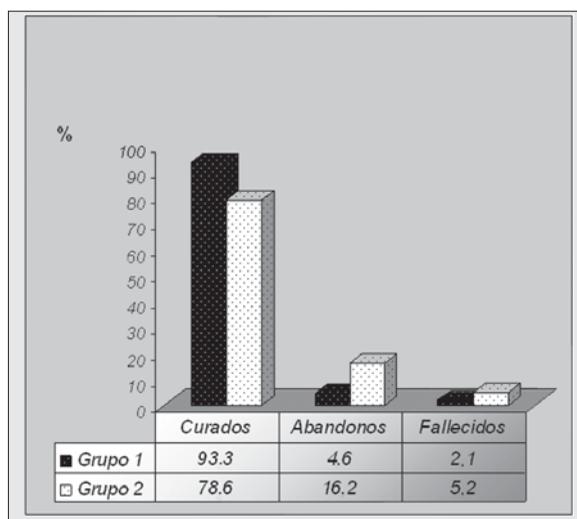
La asociación TB-VIH/sida se presentó en 68 pacientes (8.5%) en el grupo 1, observándose una curación de 80.9% (55/68); 7.3% abandonaron (5/68), mientras que la proporción de fallecidos en este grupo fue 11.8% (8/68).

En el grupo 2 esta asociación se presentó en 37 casos (4.4%) de los cuales curaron 51.4% (19/37), abandonaron 24.3% (9/37) y fallecieron 24.4% (9/37). La asociación TB-VIH/sida no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.0010$; chi cuadrado 10.906), no obstante, sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la curación ($p < 0.0001$; chi cuadrado 158.125), los abandonos ($p < 0.0001$; chi cuadrado 87.339) y los fallecidos ($p < 0.0001$; chi cuadrado 42.431).

Con relación a la evaluación del tratamiento del primer grupo, de 804 pacientes lograron finalizarlo con éxito 750 (93.3%), abandonaron 37 (4.6%) y fallecieron 17 (2.1%), de los cuales 13 (76.5%) eran menores de 60 años (Figura 1). En relación con los casos pulmonares con confirmación

bacteriológica, lograron la curación 89.7% (679/761). Del total de casos, 684 fueron tratamientos originales (85.1%), mientras que 120 pacientes tuvieron antecedente de tratamiento previo (14.9%). En el segundo grupo de 847 pacientes curaron 666 (78.6%), abandonaron 137 (16.2%) y fallecieron 44 (5.2%) (Figura 1). La curación de los casos pulmonares alcanzó el 79.5% (593/746). Del total de casos, 713 fueron tratamientos originales (84.2%) y 134 retratados (15.8%).

De acuerdo con este último análisis, entre los grupos 1 y 2, las diferencias estadísticamente significativas halladas fueron a favor de una mayor curación ($p < 0.0001$; chi cuadrado 71.780) y una reducción del abandono de tratamiento ($p < 0.0001$; chi cuadrado 57.585) en la cohorte de pacientes subsidiados (grupo 1).

**Figura 1.** Evaluación del tratamiento en los Grupos 1 y 2 por estudio de cohortes. Región Sanitaria V. Años 2004-2008.

El tratamiento directamente observado fue implementado en 618 pacientes del grupo 1 (76.9%); en el grupo 2 la estrategia supervisada fue aplicada en 433 casos (51.1%); la diferencia fue estadísticamente significativa entre los dos grupos de estudio ($p < 0.0001$; chi cuadrado 117.574).

Otro resultado de relevancia fue que entre los pacientes sin subsidio económico (grupo 2) y que abandonaron el tratamiento, los mismos tuvieron la modalidad autoadministrada en el 66.4% de los casos (91/137).

Del total de casos del grupo 1 se demostró que 11 fueron MDR-TB (1.4%), con curación de 90.9% (10/11). En el grupo 2 se registraron 4 casos de MDR-TB (0.5%) y con una curación de 75% (3/4), la diferencia no fue estadísticamente significativa (prueba de Fisher: $p = 0.476190$).

Discusión

En la actualidad los programas de control cuentan con medidas efectivas para eliminar la TB como problema de salud pública: la detección precoz de los casos, el tratamiento apropiado, completo y supervisado, y el control de las personas en contacto con los enfermos infecciosos.

De todas ellas, la de mayor impacto es la quimioterapia, piedra angular de todo programa de control, que permite limitar la transmisión y disminuir el problema epidemiológico, social y económico producido por esta enfermedad.

Su incumplimiento puede implicar agravamiento, cronicación o muerte y la posibilidad de seguir contagiando a la población con bacilos sensibles o resistentes a las drogas, generando así una enfermedad de muy difícil tratamiento y curación.⁹

Numerosos factores se asocian a la falta de adhesión a los tratamientos. Este fenómeno complejo está relacionado con la idiosincrasia del paciente, su relación con el personal de salud, con la estructura de los servicios de atención de la salud, la enfermedad y los propios fármacos.

El número de comprimidos que deben tomarse, su toxicidad, los efectos colaterales asociados con su uso y la prolongación en el tiempo actúan como un obstáculo para el cumplimiento de un tratamiento regular.³

Para mejorar la adhesión se utilizan diversas estrategias, como los incentivos económicos, alimentarios, la motivación, la educación, hospitalización y la aplicación del tratamiento directamente observado.

En nuestra región se destaca que la utilización de dos herramientas en el control de la TB, el DOTS y la Ley de Amparo, han permitido importantes progresos. En primer lugar, la recomendación del DOTS, avalado por estudios mundiales y locales como fue enunciado previamente, no sólo demostró ser rentable en la curación y la prevención de la TB, sino que además, ha sido significativa en el cuidado y contención del paciente y su familia.^{5,9} La otra intervención que se brinda en el ámbito de la provincia de Buenos Aires, es el régimen de amparo, incentivo económico, que mostró ser de gran utilidad en el cumplimiento del tratamiento.

Asimismo, los beneficios que resultaron de su aplicación y que son requisitos de la ley son numerosos:

- La atención del paciente, en la que participan médicos, trabajadores sociales, bioquímicos, personal de enfermería y administrativos, entre otros. El trabajo en equipo interdisciplinario pudo abordar el proceso de salud-enfermedad desde una perspectiva integral en las distintas problemáticas del paciente.

- La confirmación de los casos ha permitido reafirmar el diagnóstico de la enfermedad, revirtiendo una tendencia

a iniciar tratamientos en forma empírica, solamente basados en la clínica y la radiología.

- El seguimiento mensual del paciente, que implica la pérdida del beneficio en caso de que éste interrumpa el tratamiento.

- La realización del estudio de los contactos, en ocasiones no efectuado.

De acuerdo con nuestros resultados se observó que el mayor número de subsidiados se concentró en la población económicamente activa, el grupo de los adultos jóvenes, con precariedad laboral, inestabilidad en sus recursos económicos e insuficientes para cubrir las necesidades básicas del grupo familiar, como fuera señalado en un trabajo previo.¹⁰

A pesar de las condiciones de pobreza, la mayor aliada de la TB, del contexto desfavorable y de otros factores de riesgo, como son la asociación con el VIH, la presencia de resistencias a las drogas, y el antecedente de abandonos previos, el incentivo económico fue primordial para motivar y retener estos casos de difícil manejo.

La tasa de éxito elevada con un mínimo número de abandonos, superó ampliamente las metas fijadas por los organismos internacionales y por los programas nacionales de control.⁵

La utilización del régimen de amparo funcionó como un instrumento de asistencia y ayuda transitoria, que en combinación con la estrategia DOTS mejoraron significativamente la adhesión al tratamiento.

En conclusión, este recurso produjo un gran impacto epidemiológico con el aumento de la curación de los casos bacilíferos, y contribuyó a mejorar la perspectiva de eliminación futura de la enfermedad en nuestra región.

Finalmente, de acuerdo con el beneficio obtenido en la utilización de este régimen, se debería considerar la posibilidad de extender o aprobar leyes similares en otros ámbitos de nuestro país.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: A short update to the 2009 Report. WHO, Ginebra, 2009. WHO/HTM/TB/2009.426.
2. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud Dr. Carlos G. Malbrán. ANLIS. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni. Tuberculosis. Situación epidemiológica y operacional. República Argentina, Diciembre 2009.
3. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. En: Sabaté E. Editor. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Washington, DC, pp. 127-133, 2004.
4. Organización Mundial de la Salud. Preguntas más

- frecuentes. La tuberculosis extremadamente drogoresistente (XDR-TB). Stop TB Department. Ginebra, OMS, 2006.
5. Chirico MC, Kuriger A, Etchevarría M, Casamajor L, Morcillo N. Evaluación del tratamiento antituberculoso en la zona norte del conurbano bonaerense. Medicina (Buenos Aires) 67(2):131-133, 2007.
6. Organización Panamericana de la Salud. Bolivia. 36 millones de personas con tuberculosis fueron curadas y hasta 8 millones de vidas salvadas con programas de DOTS. Oficina de Información Pública. Washington, 2009.
7. Ministerio de Salud y Acción Social, Dirección Provincial de Medicina Sanitaria, Programa de

- Control de la Tuberculosis, Provincia de Buenos Aires. Ley 10.436 y su Decreto Reglamentario N° 170, La Plata, 1991.
8. Haynes RB. Introduction. En: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DI. Editors. Compliance in health care. John Hopkins University Press, Baltimore, 1979.
9. Miceli I. Quousque tandem? Tratamiento autoadministrado en tuberculosis. Medicina (Buenos Aires) 65(6):553-556, 2005.
10. Chirico MC, Etchevarría M, Kuriger A, Casamajor ML. Descripción de las determinantes sociales de los pacientes con tuberculosis incluidos en el Régimen de Amparo Ley 10.436. Conurbano Norte de la Provincia de Buenos Aires. Rev Am Med Resp Supl 9:5, 2009.

Manejo de las complicaciones hemorrágicas en cuidados paliativos oncológicos

Medical management of hemorrhagic complications in oncologic palliative care



María Elena Uceda Torres, Columnista Experta de SIC
Licenciada en Medicina y Cirugía, Máster en Cuidados Paliativos, U.G.C.
Molino de la Vega, Huelva, España

Juan Nicolás Rodríguez Rodríguez, Doctor en Medicina, Especialista en Hematología y Hemoterapia, U.G.C. Hospital «Juan Ramón Jiménez», Huelva, España
Ana Cristina Rodríguez Rodríguez, Licenciada en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Arriendas, Asturias, España

Abstract

Neoplasms are widely recognized as circumstances that can produce an imbalance in the hemostatic equilibrium of the organism leading mainly to thrombosis, although a hemorrhagic process can also be generated. This latter circumstance means that palliative care units must face an eventual diagnosis and treatment of these hemorrhagic episodes. This paper performs both, a review of the physiopathology of hemorrhage in cancer, and a review on which medical measures can be used to treat hemorrhagic complications in these patients. These are: antifibrinolytic agents, platelet transfusion, vitamin K, fresh frozen plasma transfusion, administration of specific clotting factors, prothrombin complex concentrates, and recombinant activated factor VII, with special emphasis on their indications, related complications, problems in application and practical aspects in this type of patients.

Key words: palliative care, treatment, hemorrhage, cancer, neoplasms



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

Resumen

Las neoplasias son ampliamente reconocidas como entidades capaces de alterar el equilibrio hemostático del organismo predisponiendo fundamentalmente a la trombosis, aunque también pueden generarse fenómenos hemorrágicos. Este hecho obliga a los equipos de cuidados paliativos a realizar en ocasiones el diagnóstico y tratamiento de estas últimas eventualidades. El presente trabajo realiza primeramente una revisión de la fisiopatología de los fenómenos hemorrágicos en relación con los procesos tumorales y, posteriormente, de las medidas médicas disponibles destinadas al tratamiento de dichos fenómenos y que incluyen: antifibrinolíticos, transfusión de plaquetas, vitamina K, transfusión de plasma fresco congelado, factores específicos, concentrado de factores del complejo protrombínico o factor VII recombinante activado, con especial énfasis en sus indicaciones, complicaciones, problemas en el manejo y aspectos prácticos en este tipo de pacientes.

Palabras clave: hemorragia, cáncer, neoplasias, cuidados paliativos, tratamiento

Introducción

Las neoplasias son ampliamente reconocidas como entidades capaces de alterar el equilibrio hemostático del organismo al predisponerlo fundamentalmente a la trombosis, aunque también pueden generarse fenómenos hemorrágicos. En los pacientes con cáncer, los fenómenos hemorrágicos que pueden observarse son dependientes de dos tipos de factores, por un lado, el tipo de tumor y, por otro, desde el punto de vista clínico, la posible localización de la neoplasia. Potencialmente, cualquier tumor sólido puede provocar hemorragias, bien por necrosis del propio tejido tumoral, por infiltración de estructuras vasculares u otros tejidos por contigüidad, o por el desarrollo a distancia de otros focos de tumor (metástasis). La localización del tumor determina además la aparición de un tipo de sangrado u otro (hemoptisis, hematemesis, etc.). No obstante lo señalado, en general, se considera que los tumores sólidos producen raramente hemorragias (5.5%-11.7%),¹ excepto los melanomas, tumores de células germinales y el cáncer de próstata.² Los tumores sólidos

hematológicos tipo linfoma o las leucemias crónicas son, en general, poco sangrantes *per se*, aunque sí pueden llegar a serlo cuando se acompañan de trombocitopenia (por infiltración medular o tras la quimioterapia); por el contrario, las leucemias agudas sí son procesos bastante más sangrantes al poder producir directamente alteraciones de la coagulación o infiltrar a distancia otros órganos y producir en ellos hemorragias (especialmente importante en el SNC).³ Entre estos últimos cuadros, aquellas que presentan más tendencia hemorrágica son la leucemia promielocítica⁴ y las de estirpe monocítica;⁵ en ambos casos su manejo por unidades de cuidados paliativos es complicada y por tanto difícil que se produzca, lo más habitual es que el paciente permanezca ingresado en el servicio de hematología correspondiente y allí sea tratado. Finalmente, entre otras patologías hematológicas tumorales con tendencia hemorrágica destacan los síndromes mieloproliferativos crónicos.^{6,7} Los síndromes mielodisplásicos, aunque pretumorales (preleucémicos), también pueden predisponer a la hemorragia por trombocitopenia⁸ o trombocitopatía o por ambas.⁹

Conviene señalar que los procesos fisiopatológicos que pueden provocar un fenómeno hemorrágico en los pacientes en cuidados paliativos no son diferentes de los que pueden observarse en otros pacientes con cáncer, si bien cabe considerarlos más avanzados o con un grado mayor como resultado de esa situación terminal. De igual forma, los tratamientos disponibles para afrontar estas situacio-

Recepción: 9/4/2010 - Aprobación: 15/7/2010
Primera edición, www.sicisalud.com: 21/7/2010

Enviar correspondencia a: María Elena Uceda Torres, U.G.C Molino de la Vega, 21003, Huelva, España
elena_ucedata@terra.es

nes tampoco son diferentes y debe ser el clínico quien debe optar por su aplicación o no, así como cuál de ellos utilizar y cuáles no en función del estado y la opinión del paciente, teniendo en cuenta también, de ser posible, la opinión de la familia y las expectativas de vida del caso concreto. Estos puntos resultan de especial importancia por cuanto gran parte de la literatura que puede consultarse al respecto se refiere a cáncer o procesos tumorales en general y no en la situación concreta de cuidados paliativos.

La aparición de una complicación hemorrágica en un paciente con cáncer supone afrontar una situación de estrés no sólo para el paciente sino también para la familia por cuanto resulta un signo muy llamativo que frecuentemente genera angustia. En el caso de los pacientes incluidos en programas de cuidados paliativos, esta situación puede ser incluso peor (identificación de la hemorragia como circunstancia favorecedora de un desenlace final), y obliga al médico a sopesar con mucha más cautela, entre los recursos disponibles, los más beneficiosos para solucionarla. En el presente trabajo se pretende aportar elementos que permitan un manejo racional de los recursos médicos de que disponemos para tratar de solucionar una complicación hemorrágica en un paciente incluido en un programa de cuidados paliativos.

Fisiopatología

Entre los procesos fisiopatológicos que pueden justificar los fenómenos hemorrágicos en los tumores, además de los antes señalados referentes a necrosis e infiltración local o a distancia, se destacan:

a) El comportamiento prohemorrágico de sustancias tumorales: la diátesis hemorrágica en pacientes con cáncer resulta de la alteración de mecanismos hemostáticos que producen sustancias derivadas del tumor y que pueden llegar a provocar coagulación intravascular diseminada y activación de la fibrinólisis primaria.^{2,10,11} En el caso de los tumores sólidos es bastante frecuente la existencia de coagulación intravascular diseminada crónica, las formas agudas de esta complicación son más propias de tumores hematológicos agresivos y tienen como paradigma la leucemia promielocítica aguda.¹²

b) Uremia: los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan, como consecuencia de este trastorno, una alteración de la hemostasia de origen multifactorial: alteraciones de las células endoteliales, presencia de toxinas inhibitorias de la coagulación, alteraciones de la función plaquetaria (tanto en la adherencia al endotelio como en la agregación plaquetaria, así como una alteración de la liberación de los gránulos plaquetarios con sustancias activas) y retracción alterada del coágulo.¹³

c) Trombocitopenia:¹⁴⁻¹⁶

1) Tumoral: por invasión de la médula ósea. Aunque la cifra de plaquetas por debajo de la cual se considera que existe trombocitopenia puede ser variable (aunque 150 000/mm³ suele ser la más extendida), la cifra por debajo de la cual suelen producirse hemorragias espontáneas directamente atribuibles a la falta de plaquetas suele estar más consensuada (20 000/mm³) y son estos casos graves los que podrían precisar tratamiento específico. Conviene señalar que la existencia de trombocitopenia, incluso cuando ésta es intensa, sólo implicaría riesgo de hemorragia, y en ningún caso la certeza de que esta eventualidad se vaya a producir. En pacientes con neoplasias sólidas no hematológicas, la trombocitopenia es rara (y sólo esperable en casos de invasión medular masiva; las micrometástasis en

la médula ósea observadas a menudo en las necropsias no van acompañadas de trombocitopenia) ya que el propio tumor o las complicaciones derivadas de éste (hemorragias) actúan como estímulo para la producción de plaquetas, incluso es frecuente la aparición de trombocitosis, las plaquetas se comportarían en estas situaciones como reactante de fase aguda. En el caso de las neoplasias hematológicas la situación es diferente y la trombocitopenia está presente desde el diagnóstico o termina siendo la regla, ya que la causa principal de esta circunstancia es la invasión medular por las células neoplásicas que impiden el desarrollo y expansión de los precursores normales residuales.

2) Trombocitopenia secundaria a fármacos: el uso que quimioterapia intensiva durante el tratamiento activo del tumor o de alguna más suave como mantenimiento durante la paliación del proceso podría justificar dicho cuadro. Igualmente puede producirse por una multitud de otras medicaciones y en especial conviene señalar la trombocitopenia secundaria a la administración de heparina.¹⁷

3) Otras causas: pueden coexistir, en estos mismos pacientes, causas que provoquen *per se* trombocitopenia o circunstancias asociadas o secundarias al tumor que produzcan ese mismo efecto (fundamentalmente hepatopatía, hiperesplenismo, déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica).

Tabla 1. Causas de hemorragia en pacientes con cáncer.

Sustancias tumorales prohemorrágicas
Uremia
Trombocitopenia:
- Secundaria a invasión de la médula ósea por el tumor
- Secundaria a fármacos
- Otras:
- Hepatopatía
- Hiperesplenismo
- Déficit de vitamina B ₁₂
- Déficit de ácido fólico
- Coagulación intravascular diseminada
- Púrpura trombocitopénica idiopática (autoinmune)
- Púrpura trombocitopénica trombótica
Trombocitopatías
Coagulopatías adquiridas (secundarias al tumor)
Coagulopatías asociadas al tratamiento del tumor
Tratamientos anticoagulantes o antiagregantes
Hiperleucocitosis

d) Trombocitopatías: en ocasiones, e independientemente de la cifra de plaquetas, existe un problema funcional en las plaquetas, lo que puede generar también procesos hemorrágicos. Este fenómeno se ha descrito fundamentalmente en los síndromes mieloproliferativos crónicos¹⁸ y síndromes mielodisplásicos.¹⁹

e) Coagulopatías adquiridas: asociadas fundamentalmente a síndromes linfoproliferativos B (mieloma, macroglobulinemia de Waldenström, gammapatía monoclonal de significado incierto, leucemia linfocítica crónica y linfoma).^{20,21} Entre estas alteraciones se destacan: la enfermedad de Von Willebrand adquirida, déficit de factor X, anomalías en la función de la fibrina y anticoagulantes circulantes (además en estos procesos también se describió trombocitopenia y alteraciones de la función plaquetaria inducida por la paraproteína, así como fragili-

dad capilar asociada a la amiloidosis). Cuando estos pacientes tienen altos títulos de paraproteína pueden presentar alteraciones hemostáticas, la mayoría de las cuales predisponen a la hemorragia. Se describió también la existencia de anticuerpos antifactor VIII (hemofilia adquirida) en tumores sólidos.²²

f) Coagulopatías asociadas al tratamiento del propio proceso tumoral.²³

g) Efecto de los tratamientos anticoagulantes o antiagregantes que pueda estar utilizando el paciente.

h) Hiperleucocitosis: como factor asociado a fenómenos hemorrágicos (sobre todo en el SNC) se ha descrito en relación con leucemias agudas independientemente de su estirpe (mieloide o linfóide). Se observa más frecuentemente con recuentos de leucocitos superiores a 100 000/mm³ y algunos autores consideran esta circunstancia una urgencia por el riesgo de hemorragia de consecuencias fatales que puede suponer.^{24,25}

La Tabla 1 resume los mecanismos implicados en el origen de los fenómenos hemorrágicos en pacientes oncológicos.

Tratamiento

Generalidades

Dado el posible origen multifactorial de los episodios hemorrágicos en el paciente oncológico en cuidados paliativos, éstos requieren, en ocasiones, un abordaje multidisciplinario, que puede comprender diferentes técnicas o tratamientos.

Tratamiento oncológico. En aquellos casos en los que se considere que la alteración de la coagulación que produce el propio proceso oncológico sea el origen de la hemorragia. Esta situación no resulta tan frecuente en pacientes con tumores sólidos y es más propia de los tumores hematológicos. Dado que los pacientes se encuentran en situación de cuidados paliativos, este tratamiento podría no resultar procedente y habría que interpretar la situación como un fenómeno más del final del proceso.

Técnicas invasivas.²⁶ Entre éstas incluimos el abordaje quirúrgico de la lesión sangrante y las técnicas endoscópicas acompañadas de uso de láser o sustancias esclerosantes. También puede considerarse la embolización del vaso sangrante. Obviamente, y desde un principio, estas técnicas están descartadas en pacientes en cuidados paliativos, sobre todo si sus expectativas de vida son cortas o muy cortas. Otras técnicas algo menos invasivas como la cauterización de vasos sangrantes accesibles podrían considerarse con más frecuencia dada su mayor facilidad de aplicación (este aspecto no constituye el objeto de esta revisión).

Otros tratamientos médicos. Del apartado anterior dedicado a la fisiopatología se puede deducir fácilmente que, en la medida de lo posible, realizar un diagnóstico adecuado del origen del sangrado puede garantizar un tratamiento específico del problema (déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico, púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura trombocitopénica idiopática, etc.) cuya aplicación a ese paciente será o no pertinente dado su estado clínico como paciente terminal en general y su momento concreto en particular. Por lo tanto, nos centraremos en aquellos otros recursos que pueden ser de uso general.

Antifibrinolíticos (ácido épsilon-amino caproico y ácido tranexámico): Resultan de gran utilidad (localmente o de forma sistémica) en el tratamiento de muchas hemorragias, especialmente en las mucosas.²⁷ Su función básica consiste en evitar una disolución (fibrinólisis) rápida del

coágulo que se forme. Pueden utilizarse tanto de forma local (enjuagues o taponamientos) como sistémica (oral o intravenosa). Es un recurso subutilizado, cuando prácticamente la única precaución que hay que tener es vigilar la orina y suspender su administración si se aprecia hematuria (normalmente, los antifibrinolíticos se consideran contraindicados en casos de hematuria franca, aunque más raramente se describieron complicaciones en casos de microhematuria),²⁸ porque pueden provocar coágulos dentro de la vía urinaria que se comportan clínicamente como un cólico nefrítico y crear situaciones de riesgo.²⁹ Este riesgo de obstrucción de la vía urinaria parece asociarse no sólo con la importancia de la hematuria sino también con la localización del punto sangrante (mayor cuanto más cerca del riñón se encuentre) y la dosis del antifibrinolítico (las dosis bajas parecen asociarse a menos problemas.³⁰ Si la hematuria tiene lugar cuando estos fármacos se usan de forma local, no sería precisa su suspensión porque la cantidad absorbida a nivel sistémico sería muy baja. Por otro lado, si la hemorragia es vesical, un catéter urinario permitiría un mejor manejo, ya que posibilita la realización de lavados vesicales para eliminar los posibles coágulos.

Tabla 2. Resumen de indicaciones clínicas de transfusión de plasma fresco congelado (PFC) en aquellos apartados que pueden afectar a pacientes en cuidados paliativos.

<p>A) La transfusión de PFC está indicada en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reposición de los factores de la coagulación en las deficiencias congénitas cuando no existen concentrados de factores específicos - Situaciones clínicas de déficit de vitamina K que no permiten esperar la respuesta a la administración de vitamina K intravenosa o no responden adecuadamente a ésta - Neutralización inmediata del efecto de los anticoagulantes orales en casos de hemorragia grave/vital - Coagulación intravascular diseminada aguda o con hemorragia - Pacientes con insuficiencia hepatocelular grave y hemorragia microvascular difusa o hemorragia localizada con riesgo vital
<p>B) La transfusión de PFC está indicada condicionada a otros factores en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes tratados con anticoagulación oral que precisen cirugía inminente y no se puede esperar el tiempo necesario para la corrección de la hemostasia con vitamina K intravenosa (6-8 h)
<p>C) Situaciones en las que existe controversia sobre su efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Como profilaxis de la hemorragia en pacientes con hepatopatías agudas y crónicas y trastornos importantes de la coagulación, que deben ser tratados quirúrgicamente o ser objeto de cualquier otro procedimiento diagnóstico o terapéutico invasivo
<p>D) Situaciones en que su uso no está indicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Todas aquellas que puedan resolverse con terapéuticas alternativas o coadyuvantes (concentrados específicos, medidas físicas, antifibrinolíticos o desmopresina) - En la reposición de la volemia, como expansor de volumen o para la recuperación y mantenimiento de la presión arterial y/u oncolítica - Como aporte de inmunoglobulinas - Uso profiláctico en pacientes diagnosticados de hepatopatía crónica con alteración de las pruebas de coagulación, que van a ser sometidos a procedimientos invasivos menores - En pacientes con hepatopatía crónica e insuficiencia hepatocelular avanzada en fase terminal - El PFC no debe utilizarse como aporte: a) nutricional o para la corrección de la hipoproteinemia; b) alimentación parenteral prolongada o inespecíficamente en el paciente séptico

En todos los casos deben valorarse adicionalmente las expectativas de vida del paciente.

Aunque algunos trabajos³¹ revisaron este tema en oncología, realmente la revisión se refiere al caso de la leucemia promielocítica aguda, sus autores indicaron que no es posible la extrapolación de estos resultados a otras poblaciones de pacientes oncológicos trombocitopénicos.

Trombocitopenia

En el tratamiento de esta complicación podemos utilizar varios recursos. Uno de ellos lo constituyen los antifibrinolíticos: utilizados como tratamiento de apoyo en caso de trombocitopenia grave, vistos anteriormente.

Otro es la transfusión de plaquetas. La experiencia de transfusiones de plaquetas en casos de trombocitopenia intensa se obtuvo básicamente en pacientes con leucemias agudas y quimioterapia activa. En los últimos años se realizaron diversas revisiones y guías de práctica clínica al respecto (lo que pone de manifiesto la heterogeneidad de la práctica clínica existente) que pueden resumirse en las siguientes conclusiones.³²⁻³⁹

Como profilaxis sólo se transfundirían plaquetas si éstas descienden por debajo de 10 000/mm³ o por debajo de 20 000/mm³ cuando coexiste fiebre o alguna circunstancia adicional que aumente el riesgo potencial de hemorragia (p. ej. hiperleucocitosis, coagulopatía, administración de anticoagulación o procedimientos invasivos). Esas serían también pautas a aplicar en pacientes en cuidados paliativos cuyas expectativas de recuperación de las cifras de plaquetas se cifren en pocos días (pacientes con trombocitopenia posquimioterapia, en este caso, paliativa) o aquellos con expectativas de vida prolongada (> 1 mes). No estarían indicadas las transfusiones de plaquetas como profilaxis de episodios hemorrágicos en pacientes con trombocitopenia crónica.

Desde el punto de vista terapéutico se transfundirían plaquetas en caso de hemorragia con plaquetas por debajo de 20 000/mm³ en pacientes cuyas expectativas de recuperación del número de plaquetas se cifre en pocos días (pacientes con trombocitopenia posquimioterapia, en este caso, paliativa) o aquellos con expectativas de vida prolongada (> 1 mes). En pacientes con hemorragia cuya expectativas de vida sean de pocos días (< 1 mes) debería realizarse un análisis particularizado del caso, por cuanto una transfusión de plaquetas puede lograr el cese del sangrado, y si bien esto puede no suponer una prolongación de la supervivencia, sí puede reducir considerablemente la angustia del paciente y su familia. Cuando las expectativas de vida son de escasas horas probablemente no está indicada la transfusión (es posible que se trate del evento final) y, como en el caso anterior, sólo debería considerarse para hemorragias muy importantes, que no ceden con otras medidas, y sólo para reducir la angustia del paciente o la familia.

A pesar de que este planteamiento es el generalmente aceptado, conviene indicar que estas cifras-umbral están en discusión, para algunos autores este valor se reduce a 5 000/mm³ en las transfusiones profilácticas (10 000/mm³ si hay fiebre).^{37,39} Por otro lado, algunos estudios demostraron que el único factor pronóstico de hemorragias en pacientes trombocitopénicos no sería el número de plaquetas sino también otros como uremia, hipalbuminemia, fiebre, y sobre todo una historia de hemorragias en los 5 días previos,^{40,41} lo que hace que algunos autores sugieran que es preferible proporcionar un tratamiento intensivo de transfusión de plaquetas, cuando se produce un sangrado activo, más que transfundir profilácticamente.⁴²

En general, la transfusión de plaquetas exige ser muy conservador, ya que la refractariedad (falta de respuesta) aparece de forma relativamente temprana, con lo que este recurso dejaría de ser útil.⁴³ Además la refractariedad a la transfusión de plaquetas aumenta el riesgo de sangrado y puede acortar la supervivencia del paciente.⁴⁴

Conviene además tener presentes varias circunstancias en el manejo de pacientes con trombocitopenia. Cuando el paciente presenta hiperesplenismo o la causa de la trombocitopenia es autoinmune, la destrucción de plaquetas transfundidas tiene lugar muy rápidamente, por lo que su utilidad es mucho menor que cuando no existe esta circunstancia. En estos casos sólo estarían indicadas inmediatamente antes de los procedimientos invasivos o durante su realización o en casos de hemorragia vital que se consideren aún recuperables.

Cuando existe una cifra de plaquetas superior a 20 000/mm³ y, sobre todo, por encima de 30 000/mm³ es fundamental, previamente a la transfusión, descartar causas locales de hemorragia, ya que en estas circunstancias dicha transfusión puede no tener utilidad y, desde luego, sería mucho más efectivo un tratamiento activo local de la lesión (esclerosis o ligadura del vaso sangrante, por ejemplo).

Por la propia vida media (corta) de las plaquetas, y máxime en pacientes en los que puede estar aumentado su consumo (CID aguda, sangrado, fiebre, etc.), resulta muy difícil manejar en el domicilio a aquellos enfermos que precisen transfusiones de plaquetas con frecuencia; no obstante, existe experiencia con una infraestructura adecuada.⁴⁵

Se realizaron ensayos clínicos en pacientes⁴⁶ con un factor estimulante de plaquetas (trombopoyetina) pero no resultaron satisfactorios^{47,48} debido al rápido desarrollo de anticuerpos neutralizantes, por lo que la interleuquina 11 era, hasta ahora, el único factor estimulante de la producción plaquetaria disponible para pacientes tratados con quimioterapia,⁴⁹ aunque en realidad el uso de esta sustancia dista mucho de estar generalizado. En este mismo sentido, se dispone desde hace poco tiempo de otros factores agonistas de la trombopoyetina y que también son estimulantes de la producción de plaquetas: romiplostim y eltrombopag.^{50,51} Aunque la única aprobación actualmente concedida a estos fármacos es el tratamiento de pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática ya esplenectomizados. Existen ya ensayos en marcha en pacientes con neoplasias y quimioterapia cuyos resultados iniciales son muy prometedores, por lo que sin duda en relativamente poco tiempo, tal vez se disponga de esta herramienta como tratamiento generalizado de la trombocitopenia en pacientes con cáncer y neoplasias hematológicas y, por ende, en cuidados paliativos. Entre los efectos secundarios observados con dichos fármacos destacan la aparición de fenómenos trombóticos y fibrosis medular, este último efecto está realmente en discusión, parece transitorio (mientras se utiliza el fármaco) y podría incluso no tener que ser tenido en cuenta en pacientes en cuidados paliativos dada sus bajas expectativas de vida.

Conviene recordar también que los agentes antiagregantes no producen de ordinario una trombocitopenia real sino funcional y esto puede originar manifestaciones hemorrágicas que, si son suficientemente importantes, pueden requerir la transfusión de plaquetas (las plaquetas transfundidas no tienen inhibida su ciclooxigenasa y por tanto funcionan correctamente). Igualmente puede ser necesario tomar estas medidas antes de realizar procedimientos invasivos.

En el caso de insuficiencia renal, por la uremia existente también puede producirse una trombocitopenia funcional. En estos pacientes la transfusión de plaquetas puede no resultar tan efectiva ya que la uremia actuaría igualmente sobre las plaquetas transfundidas y estas quedarían asimismo «malfuncionantes». El tratamiento de esta eventualidad es bastante complejo e incluye medidas que van desde la diálisis hasta el uso de estrógenos, con resultados muy variables.^{52,53}

Se comentó que puede ser necesario transfundir plaquetas ante procedimientos invasivos. Existe poca literatura sobre los posibles umbrales plaquetarios para la realización de estas técnicas⁵⁴ en pacientes oncológicos en general, en aquellos en situación paliativa esos límites pueden ser similares.

Coagulopatías

El tratamiento de las coagulopatías secundarias al tumor o su tratamiento, a otros tratamientos concomitantes del paciente (anticoagulantes) o a hepatopatías coexistentes pueden requerir diversos tipos de medidas.

Administración de vitamina K: Puede hacerse por vía oral o parenteral (subcutánea o intravenosa), no se recomienda la vía intramuscular porque puede provocar hematomas intramusculares en la zona de administración, especialmente en casos de coagulopatías graves o trombocitopenias intensas. La vía parenteral también se recomienda cuando existe malabsorción, diarrea o colestasis. Los factores de coagulación dependientes de la vitamina K son II, VII, IX y X, por lo tanto, sólo cuando exista déficit de dichos factores podrá corregirse la coagulopatía y esto sólo si las vías de síntesis de estos factores están indemnes. No obstante, es un medicamento relativamente inocuo y podría ensayarse su administración empírica si se tiene certeza o se sospecha hepatopatía (todos esos factores son de origen hepático) así como cuando existe un tiempo de protrombina alargado.

Administración de plasma fresco congelado o del factor específico deficiente. Esta última opción se recomienda por la posibilidad de transmitir enfermedades virales a través del plasma. Sin embargo, dadas las actuales medidas de seguridad establecidas en la preparación de hemoderivados y las expectativas de vida de los pacientes paliativos, tener en cuenta este punto parece irrisorio, ya que la posibilidad de contraer una de esas infecciones es prácticamente nula y el costo de dichos factores es comparativamente muy alto frente al del plasma. Por tanto, la transfusión de factores específicos en pacientes paliativos debería realizarse sólo si la transfusión de plasma no fuese capaz de aportar la cantidad suficiente del factor deficiente (p. ej. enfermedad de Von Willebrand adquirida o hemofilia). Existen numerosas guías para la transfusión de plasma fresco congelado,⁵⁵⁻⁶⁰ lo que resulta de la variabilidad existente respecto de las legislaciones nacionales y la práctica clínica;⁶¹ incluso algunos estudios cuestionaron su utilidad clínica a partir de la falta de evidencia científica consistente,⁶² sobre todo, en lo referente a su uso profiláctico.⁶³ La Tabla 2 muestra un resumen centrado en los pacientes que nos ocupan en estas recomendaciones. En el caso de niños se publicaron también guías de transfusión específicas.⁶⁴

Administración de concentrados de factores del complejo protrombínico que contienen diversos factores procoagulantes (II, VII, IX, X). Así como otros anticoagulantes (entre ellos proteínas C y S): este producto se utiliza para la reversión del tratamiento anticoagulante oral en los casos de sobredosificación y de hemorragias. Ade-

más, resulta de utilidad en los episodios de hemorragia posquirúrgica, en la que puede ser necesario el aporte simultáneo de varios factores de la coagulación. Incluso se propuso este producto como un posible sustituto del plasma fresco congelado.⁶⁵ Se describieron casos de fenómenos trombóticos después de su administración.

El factor VII recombinante activado. Aunque se trata de un factor específico, su papel puede considerarse, en estos momentos, variado, y abarca las más diversas situaciones: tratamiento de pacientes con déficit específico de dicho factor, casos de hemofilia con inhibidor, alteraciones de la coagulación en politraumatizados y pacientes quirúrgicos, e incluso trombocitopenias/trombocitopatías.⁶⁶ También se describieron fenómenos trombóticos luego de su uso.

Otros tratamientos

Pacientes con heparina. El antídoto de la heparina no fraccionada es el sulfato de protamina (para su uso, la equivalencia es miligramo a miligramo y hay que tener en cuenta el tiempo transcurrido desde su administración); en el caso de las heparinas fraccionadas (heparinas de bajo peso molecular) también puede usarse esta sustancia pero su capacidad de neutralización no es completa y resulta más variable, incluso entre ellas; además, los cálculos sobre la cantidad a utilizar son más dificultosos, circunstancia que puede agravarse en el caso de pacientes con insuficiencia renal. En realidad, el interés de no sobredosificar con protamina reside en el hecho de que ante esta circunstancia la manifestación clínica que puede producirse es, paradójicamente, también de hemorragia.

Coagulación intravascular diseminada (CID). Como se señaló con anterioridad, en las neoplasias sólidas es muy frecuente la existencia de CID crónica que no precisa tratamiento, esta circunstancia es más rara en neoplasias hematológicas. Sin embargo, la existencia de CID aguda que precise tratamiento agresivo es bastante más rara y cabe esperarla sólo en casos de linfomas muy agresivos o leucemias agudas, en este último caso, especialmente en la leucemia promielocítica aguda. El tratamiento de esta eventualidad es bastante complejo, ya que precisa un doble abordaje, tanto del proceso de base que la origina como de las alteraciones de coagulación específicas que tienen lugar.⁶⁷

Conclusiones

Dado el carácter multifactorial de los trastornos prohemorrágicos en el cáncer, las medidas médicas señaladas pueden y deben combinarse si el caso lo exige.

No conviene olvidar que muchos de estos problemas hemorrágicos exigirían además el tratamiento del propio tumor que es la base del cuadro, situación impensable en pacientes en fase de cuidados paliativos.

Siempre, incluso en estos pacientes, hay que valorar el caso individualmente y tener en mente que, si bien las medidas antihemorrágicas no sirven para prolongar la vida del paciente, sí pueden mejorar su calidad de vida,⁶⁸ y hacer desaparecer una sintomatología que, grave o leve, puede llegar a ser muy molesta y angustiante tanto para el paciente como para sus cuidadores.

Los antifibrinolíticos tienen utilidad sobre todo en el tratamiento de hemorragias en las mucosas, pero no conviene usarlos en casos de hematuria.

La transfusión profiláctica de plaquetas no debe realizarse por encima de 10 000/mm³ o 20 000/mm³ si existe fiebre o sangrado.

La transfusión terapéutica de plaquetas no debe contemplarse por encima de 20 000/mm³ y en el caso de pa-

cientes en cuidados paliativos sólo debería realizarse si la sintomatología hemorrágica supone un deterioro físico o psíquico importante para el paciente y su familia.

Los factores estimulantes de la producción de plaquetas no están aprobados actualmente para estos pacientes, además no constituirían la mejor opción, ni desde el punto de vista del riesgo transfusional ni desde el punto de vista del costo.⁶⁹

La administración de vitamina K sólo presentaría utilidad en casos de alargamiento del tiempo de protrombina, aunque podría ensayarse empíricamente en casos de

hepatopatía dada su inocuidad. No administrar por vía intramuscular.

La transfusión de plasma fresco congelado debería seguir las recomendaciones nacionales de cada Estado o en su defecto alguna de las guías de práctica clínica publicadas. En los casos de cuidados paliativos creemos siempre preferible la administración de plasma fresco congelado a la de factores específicos, el concentrado de factores del complejo protrombínico o el factor VII recombinante activado. Sólo en situaciones muy específicas (enfermedad de Von Willebrand o hemofilia) esos factores podrían tener cabida.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

- Johnson MJ. Bleeding, clotting and cancer. *Clin Oncol* 9:294-301, 1997.
- Goad KE, Gralnick HR. Coagulation disorders in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 10:457-484, 1996.
- Falanga A, Barbui T. Coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematol* 106:43-51, 2001.
- Creutzig U, Ritter J, Budde M, Sutor A, Schellong G. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer* 60:3071-9, 1987.
- Rogers LR. Cerebrovascular complications in cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 8:23-30, 1994.
- Kessler CM. Propensity for hemorrhage and thrombosis in chronic myeloproliferative disorders. *Semin Hematol* 41(2 Suppl.3):10-4, 2004.
- Murphy S. Therapeutic dilemmas: balancing the risks of bleeding, thrombosis, and leukemic transformation in myeloproliferative disorders (MPD). *Thromb Haemost* 78:622-626, 1997.
- Neukirchen J, Blum S, Kuendgen A y col. Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 83:477-82, 2009.
- Manoharan A, Brighton T, Gemmell R, Lopez K, Moran S, Kyle P. Platelet dysfunction in myelodysplastic syndromes: a clinicopathological study. *Int J Hematol* 76:272-278, 2002.
- Rosen PJ. Bleeding problems in cancer patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 6:1315-1328, 1992.
- Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 22:129-136, 2009.
- Stein E, McMahon B, Kwaan H, Altman JK, Frankfurt O, Tallman MS. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol* 22:153-163, 2009.
- Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, Treleaven D. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res* 118:417-422, 2006.
- Avisati G, Tirindelli MC, Annibaldi O. Thrombocytopenia and hemorrhagic risk in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 48(Supl.):S13-S16, 2003.
- Davis MP. Hematology in palliative medicine. *Am J Hosp Palliat Care* 21:445-454, 2004.
- DeSancho MT, Rand JH. Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 17:599-622, 2001.
- Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 7(Suppl 1):9-12, 2009.
- Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Finazzi G, Budde U, Van Vliet HH. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 32:589-604, 2006.
- Girtovitis FI, Ntaios G, Papadopoulos A, Ioannidis G, Makris PE. Defective platelet aggregation in myelodysplastic syndromes. *Acta Haematol* 118:117-122, 2007.
- Michiels JJ, Budde U, Van der Planken M, Van Vliet HH, Schroyens W, Berneman Z. Acquired von Willebrand syndromes: clinical features, aetiology, pathophysiology, classification and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 14:401-436, 2001.
- Glaspay JA. Hemostatic abnormalities in multiple myeloma and related disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 6:1301-1314, 1992.
- Hauser I, Lechner K. Solid tumors and factor VIII antibodies. *Thromb Haemost* 82:1005-1007, 1999.
- Glassman AB. Hemostatic abnormalities associated with cancer and its therapy. *Ann Clin Lab Sci* 27:391-395, 1997.
- Dutcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol* 5:1364-1372, 1987.
- Maurer HS, Steinherz PG, Gaynon PS y col. The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 6:1425-1432, 1988.
- Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist* 9:561-570, 2004.
- Dean A, Tuffin P. Fibrinolytic inhibitors for cancer-associated bleeding problems. *J Pain Symptom Manage* 13:20-24, 1997.
- Schultz M, Van der Lelie H. Microscopic haematuria as a relative contraindication for tranexamic acid. *Br J Haematol* 89:663-664, 1995.
- Manjunath G, Fozailoff A, Mitcheson D, Sarnak MJ. Epsilon-aminocaproic acid and renal complications: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 58:63-67, 2002.
- Stefanini M, English HA, Taylor AE. Safe and effective, prolonged administration of epsilon aminocaproic acid in bleeding from the urinary tract. *J Urol* 143:559-561, 1990.
- Seto AH, Dunlap DS. Tranexamic acid in oncology. *Ann Pharmacother* 30:868-870, 1996.
- Algora M, Fernández A, Gómez JL y col. Guía sobre la indicación de la transfusión de glóbulos rojos, plaquetas y productos plasmáticos lábiles. *Med Clin (Barc)* 113:471-474, 1999.
- Barbolla L, Richart A. Indicaciones clínicas de los componentes sanguíneos. *Hematol Citocinas Inmunoter Ter Cel* 2:335-353, 1999.
- Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, y col. Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19:1519-1538, 2001.
- British Committee for the Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 122:10-23, 2003.
- Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 172-8, 2007.
- Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S, Murphy MF. Platelet transfusion prophylaxis for patients with haematological malignancies: where to now? *Br J Haematol* 131:588-95, 2005.
- Marwaha N, Sharma RR. Consensus and controversies in platelet transfusion. *Transfus Apher Sci* 41:127-133, 2009.
- Gmur J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner J. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 338:1223-1226, 1991.
- Friedman AM, Sengul H, Lehmann H, Schwartz C, Goodman S. Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev* 16:34-45, 2002.
- Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, Rebulla P, Hedde NM. The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 91:1530-1537, 2006.
- Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* 18:153-167, 2004.
- Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 142:348-360, 2008.
- Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, Van de Watering LM, Van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A. The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion* 48:1959-1965, 2008.
- Cartoni C, Brunetti GA, D'Elia GM y col. Cost analysis of a domiciliary program of supportive and palliative care for patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 92:666-673, 2007.
- Fanucchi M, Glaspay J, Crawford J y col. Effects of polyethylene glycol-conjugated recombinant human megakaryocyte growth and development factor on platelet counts after chemotherapy for lung cancer. *N Engl J Med* 336:404-409, 1997.
- Basser R. The impact of thrombopoietin on clinical practice. *Curr Pharm Des* 8:369-377, 2002.
- Ciurea SO, Hoffman R. Cytokines for the treatment of thrombocytopenia. *Semin Hematol* 44:166-182, 2007.
- Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. *Semin Hematol* 46(1 Suppl.2):S26-S32, 2009.
- Cohn CS, Bussel JB. Romiplostim: a second-generation thrombopoietin agonist. *Drugs Today (Barc)* 45:175-188, 2009.
- Will B, Kawahara M, Luciano JP y col. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist Eltrombopag on bone marrow cells from patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 114:3899-3908, 2009.
- Galbusera M, Remuzzi G, Boccardo P. Treatment of bleeding in dialysis patients. *Semin Dial* 22:279-286, 2009.
- Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 3:138-153, 2007.
- Rebulla P. Platelet transfusion trigger in difficult patients. *Transfus Clin Biol* 8:249-254, 2001.

Alta frecuencia de dificultades de lenguaje en la población preescolar

Concordance between screening test oriented to identification of language delay in preschool children



Luisa Schonhaut Berman, Columnista Experta de SIIC
Médico Pediatra y Académico, Universidad de Chile, Santiago, Chile
Mariangela Maggiolo Landaeta, Fonoaudióloga, Profesor Asistente,
Universidad de Chile, Santiago, Chile

Abstract

Introduction: *Language delay (DL) is a cause of difficulties within the family, the school and social settings. Early detection and intervention are crucial. In Primary Care (APS) children at age 4 undergo developmental screening using the TEPSI test, which includes language assessment. Goal: To determine the frequency of DL in pre-school children evaluated with specific tests for language, and to establish their concordance with TEPSI. Methods: All children age 3 to 5, attending 2 low-income pre-school facilities in the North Metropolitan Area of Chile were evaluated during 2006. The information was obtained in a blind and simultaneous mode through TEPSI performed by nurses, and language tests performed by speech therapists. A performance $p10$ or <math><2SD</math> in one or more language tests was considered as DL. The concordance and discordance between both evaluations and the relationship between severity of DL and results of TEPSI were established. Results: From a total of 219 children, 194 (89%) completed the evaluation. 48% had a DL by language evaluation and 13.9% by TEPSI. The concordance between both evaluations was poor (Kappa 0.2), with a highly significant discordance $p < 0.0000$. There was a significant trend to present difficulties in the TEPSI when there is more severe DL ($p < 0.0000$). Conclusion: We found a high frequency of language problems in the studied population, as well as poor concordance between the tests used in APS and language evaluation performed by speech therapist. The different aspects of language that the tests evaluated could be the cause of discordance. The findings lead to reconsider the screening strategies used in Primary Care, and to implement language stimulation programs for the underprivileged population considered at high risk for DL.*

Key words: language, language problems, developmental screening, TEPSI, preschool



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

Introducción

El lenguaje es una de las funciones cerebrales superiores, cuyo desarrollo está estrechamente ligado al desarrollo

Recepción: 3/4/2008 - Aprobación: 24/10/2008
Primera edición, www.siicsalud.com: 28/10/2008
Segunda edición, ampliada y corregida: 12/2/2010

Enviar correspondencia a: Luisa Schonhaut Berman, Universidad de Chile, Santiago, Chile
lschonhaut@med.uchile.cl

Patrocinio: Las autoras agradecen muy especialmente a las directoras y educadoras de los establecimientos de educación preescolar Naciente y Jesús de Belén, de la Comuna de Recoleta, por su excelente disposición y valiosa colaboración para el desarrollo de este proyecto.

Resumen

Introducción: Las dificultades del lenguaje (DL) conllevan inconvenientes en el contexto familiar, escolar y social, siendo fundamental la pesquisa e intervención temprana. En Atención Primaria de Salud (APS) el lenguaje se evalúa en el marco del desarrollo psicomotor, a los 4 años, mediante el test TEPSI. **Objetivo:** Establecer la concordancia entre pruebas de lenguaje específicas efectuadas por fonoaudiólogos y el TEPSI en la pesquisa de DL de preescolares. **Metodología:** Durante 2006 se evaluó a todos los niños entre 3 y 5 años asistentes a dos establecimientos de educación preescolar de nivel socioeconómico bajo, del área norte de la Región Metropolitana de Santiago. La información se obtuvo en forma simultánea y a ciego mediante aplicación del TEPSI por enfermeras y dos pruebas específicas aplicadas por fonoaudiólogos. Se estableció la concordancia y discordancia entre ambas evaluaciones, además de la relación entre gravedad de las DL y los resultados del TEPSI. **Resultados:** De un total de 219 niños, 194 (89%) completaron la evaluación con los instrumentos señalados. El 48.8% presentó DL según la evaluación fonoaudiológica y el 13.9%, según el TEPSI. La concordancia fue escasa (kappa 0.2), la discordancia fue altamente significativa $p < 0.0000$. Se puso de manifiesto una tendencia significativa a presentar dificultades en el subtest de lenguaje del TEPSI a mayor gravedad de las DL ($p < 0.0000$). **Conclusión:** Destaca la alta frecuencia de DL en la población estudiada y la escasa concordancia entre las pruebas aplicadas en APS y la evaluación fonoaudiológica, aun cuando el subtest de lenguaje del TEPSI tiende a pesquisar las DL más graves. Los hallazgos invitan a replantear las estrategias de pesquisa utilizadas en APS y a la implementación de programas integrales de estimulación en poblaciones desfavorecidas, consideradas de riesgo para las dificultades del lenguaje.

Palabras clave: lenguaje, déficit de lenguaje, evaluación del desarrollo psicomotor, TEPSI, preescolares

cognitivo y social; su progresión depende fundamentalmente de la predisposición genética, la indemnidad de las funciones neurosensoriales y de un contexto apropiado que promueva el desarrollo de las habilidades comunicativas.

Las dificultades de lenguaje (DL) y habla son las discapacidades más prevalentes en la población infantil; tienen impacto negativo en el desarrollo global del niño, tanto en sus relaciones sociales como en su vida afectiva, en el logro de habilidades cognitivas y, posteriormente, en el aprendizaje escolar.¹⁻⁴ En ausencia de una intervención

adecuada, estos problemas persistirán hasta la vida adulta en proporciones del orden del 40% al 60%,^{4,5} e implican en algunos casos el desempeño en trabajos menores, así como dificultades en el ajuste social.⁶⁻⁸ Por este motivo, la prevención y pesquisa temprana de estos déficit es un desafío para la salud pública y para los profesionales que supervisan de la salud y bienestar de los niños.

De acuerdo con lo expuesto, la Academia Americana de Pediatría⁹ recomienda la vigilancia del desarrollo en general, incluyendo el lenguaje, como parte rutinaria de la supervisión de salud. Además, existe un respaldo legislativo para incorporar a los niños con discapacidad a un programa de intervención temprana.

En nuestro país, los sectores público y privado de salud funcionan como dos sistemas completamente separados. En el sector privado, la pesquisa de los trastornos del desarrollo habitualmente se basa en una evaluación clínica subjetiva realizada por el pediatra; además, los profesores realizan evaluaciones globales del desempeño de los niños durante el año o como parte de las pruebas de ingreso a la educación escolar.

En el sector público, que se rige por las recomendaciones del Ministerio de Salud (MINSAL),¹⁰ las enfermeras aplican la escala de desarrollo psicomotor TEPSI¹¹ a los niños de 4 años.

Esta prueba, que se utiliza también para la evaluación del progreso de los párvulos en los establecimientos de educación preescolar, no ha sido actualizada desde su elaboración en los años '80, ni tampoco se ha revisado su vigencia e impacto en la evaluación de los niños.

Por otro lado, en el contexto del perfil de morbilidad prevalente, la preocupación acerca de la normalidad del desarrollo infantil en sus distintos aspectos está pasando a ser un motivo de consulta cada vez más frecuente. Los niños en que se identifican DL en cualquiera de los sistemas de atención son derivados a Escuelas de Lenguaje o bien a evaluación por fonoaudiólogos.

Este estudio pertenece a una línea de investigación acerca de las dificultades de lenguaje en preescolares.¹² El objetivo es evaluar la concordancia entre el test TEPSI y la evaluación fonoaudiológica, para la pesquisa de DL en párvulos asistentes a educación preescolar.

Metodología

El presente es un estudio transversal, que evalúa una cohorte de niños de 3 a 5 años, de nivel socioeconómico bajo, de una comuna urbana del área norte de la Región Metropolitana de Santiago.

Durante 2006 se evaluaron los niños en los establecimientos de educación preescolar a los que asisten regularmente. Para tal efecto se dispuso de una sala con las condiciones adecuadas para este tipo de evaluación. Se solicitó el consentimiento informado de los padres, que en su totalidad accedieron a participar del estudio.

En forma simultánea y a ciego se recopiló información acerca de dos aspectos:

Aplicación del test TEPSI por enfermeras

Este test, que se realiza de rutina a los 4 años, ha sido diseñado para evaluar el desarrollo psicomotor entre los 2 y 5 años. Está constituido por tres subsistemas que miden las áreas de lenguaje, coordinación y motricidad, el resultado final refleja la sumatoria de las tres áreas evaluadas. Para los efectos de este estudio, se analizó sólo el rendimiento en el área de lenguaje, independiente del resultado final. Se catalogó el desempeño de acuerdo con

los estándares nacionales, como normal, de riesgo o con retraso, considerando estas últimas categorías como rendimiento deficitario.

Evaluación del lenguaje efectuada por fonoaudiólogos, mediante dos pruebas específicas.

El test para evaluar Procesos de Simplificación Fonológica, conocido como TEPROSIF.¹³ Esta prueba evalúa el nivel fonológico del lenguaje entre los 3 y los 5 años y 11 meses. El otro instrumento utilizado fue el Test Exploratorio de Gramática Española (TEGE) de A. Toronto,¹⁴ según su aplicación en Chile, el cual consta de dos secciones: una mide aspectos sintácticos en la dimensión comprensiva, y la otra, aspectos sintácticos en la dimensión expresiva en niños entre 3 años y 6 años y 11 meses. Ambos tests son de uso frecuente en el ámbito nacional para evaluar niños con DL.

El rendimiento individual fue catalogado de acuerdo con dos categorías: normal o con déficit. El rendimiento se consideró deficitario si al menos en una de las pruebas aplicadas el puntaje obtenido fue igual o inferior al percentilo 10 o 2 desviaciones estándar bajo la media de su rango etario, dependiendo de cada test.

Para el análisis de los resultados se contempló el número de tests alterados por niño, considerando cada sección del TEGE por separado. Se estableció compromiso grave de lenguaje si el rendimiento de los niños en los tres ítem estaba disminuido. Se excluyeron las dificultades que afectaban solamente el habla, como las dislalias y la tartamudez.

Criterios de exclusión

Al considerar los rangos de edad contemplados en las pruebas utilizadas se excluyeron del estudio aquellos niños mayores de 5 años y los menores de 3 años en el momento que les correspondió la evaluación. Además, se excluyeron aquellos preescolares que no colaboraron en la aplicación de los instrumentos después de un segundo intento.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron recopilados en una planilla Excel y luego analizados con el programa estadístico Epi 6.

Se analizó la concordancia entre las pruebas a partir del desempeño de los niños en el TEPSI y en la evaluación fonoaudiológica, mediante el índice kappa y según el siguiente criterio. Concordancia escasa: 0.00-0.20; regular: 0.21-0.40; buena: 0.41-0.60; sustancial: 0.61-0.80; casi perfecta o perfecta: 0.81-1.00.¹⁵

Para el análisis de discordancia se utilizó la prueba de chi cuadrado de Mc Nemar, calculado manualmente.

Se estudió la relación entre la gravedad del compromiso de lenguaje según la evaluación fonoaudiológica y la presencia de DL en el TEPSI, utilizando la rutina de chi cuadrado de tendencia; se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Dado que no hubo selección al azar ni cálculo de tamaño muestral de los establecimientos de educación preescolar de la comuna, el presente estudio se basa en una muestra de oportunidad, por ello se evita el uso de técnicas de inferencia estadística.

Resultados

Se reclutaron 219 niños, cuyo rango de edad comprendía entre 3 y 5 años, 0 días al momento de la evaluación. Ciento veintitrés (56%) eran de sexo femenino.

A 211 niños (96.3%) se los evaluó con las pruebas fonoaudiológicas y a 202 (92%) se les aplicó el TEPSI. Del total de la muestra, 194 niños completaron ambas evaluaciones, lo que corresponde al 89%.

En 17 preescolares no se logró aplicar el TEPSI: 6 de ellos por falta de colaboración y 11 debido a inasistencias reiteradas. Ocho niños no colaboraron en la evaluación fonoaudiológica.

En 103 (48.8%) de los párvulos en que se aplicó la evaluación fonoaudiológica se pesquisaron DL. Según el desempeño obtenido en el TEPSI, 28 de 202 preescolares (13.9%) presentaron déficit en el área de lenguaje. El resultado global del TEPSI resultó alterado en 22 niños (10.9%).

Tabla 1. Concordancia entre la test TEPSI como método de pesquisa de los niños con problemas de lenguaje y la evaluación fonoaudiológica.

Déficit de lenguaje según TEPSI	Déficit de lenguaje según evaluación fonoaudiológica		
	Sí	No	Total
Sí	22 (a)	5 (b)	27
No	69 (c)	98 (d)	167
Total	91	103	194

Concordancia: índice kappa 0.2.

Discordancia por chi cuadrado de Mc Nemar: $p < 0.0000$.

La concordancia entre el TEPSI y las pruebas aplicadas por los fonoaudiólogos se ilustra en la Tabla 1. El índice kappa fue de 0.2, lo que indica escaso acuerdo entre los dos métodos de evaluación empleados.

Al analizar las discordancias por chi cuadrado de Mc Nemar se obtiene una diferencia altamente significativa ($p < 0.0000$). Esto refleja que los niños que son catalogados sin DL de acuerdo con su desempeño en el TEPSI pueden presentar algún problema detectado por la evaluación fonoaudiológica.

Tabla 2. Relación entre gravedad del compromiso del lenguaje y resultados del área de lenguaje del test TEPSI.

Gravedad DL*	Total niños	Nº niños con TEPSI normal	Nº y frecuencia de niños con TEPSI alterado	
0 (DNL)	103	98	5	4.85%
1	55	51	4	7.27%
2	21	14	7	33.33%
3	15	4	11	73.33%

* Definida por número de pruebas fonoaudiológicas alteradas en la evaluación. Chi cuadrado para la tendencia: 47.645 $p < 0.0000$.

Al desglosar los resultados según el número de ítem deficitarios en la evaluación fonoaudiológica, se pone de manifiesto que a mayor gravedad de las DL mayor probabilidad de presentar déficit en el área de lenguaje del TEPSI, como se puede observar en la Tabla 2.

Discusión

La alta frecuencia de DL pesquisada en los preescolares participantes en el estudio sobrepasa las tasas esperadas según estudios internacionales¹⁶⁻²⁰ e investigaciones realizadas en nuestro medio,²¹ pese a que se desconoce la prevalencia en la región.

Para un adecuado análisis de los hallazgos hay que considerar que la población a la que pertenecen los niños tiene un índice de pobreza de 40% y que 60% de los jefes de familia tiene sólo educación básica, lo que sobrepasa la tasa nacional (CESFAM Cristo Vive: Diagnóstico de Salud

2007). La relación entre la pobreza y el menor desarrollo infantil ha sido ampliamente demostrada.²²⁻²⁴

Pese a que los hallazgos respaldan la aplicación de instrumentos estandarizados para la identificación de DL,²⁵ la dificultad que encontramos al planificar el presente estudio radicó en la selección del instrumento de tamizaje, ya que no contamos con una prueba que sea universalmente aceptada para este fin.¹⁸ Con el propósito de aumentar la precisión de la pesquisa de las DL, implementamos una serie de medidas, las que secundariamente llevaron a la disminución de la costo-efectividad de la evaluación. Dichas medidas fueron la utilización de más de un test validado en nuestro medio y su aplicación por fonoaudiólogos, profesionales que no se encuentran habitualmente en APS, en los establecimientos de educación preescolar a los que asisten los niños.

Debido a que no contamos con un *gold standard*, usamos la prueba de concordancia (coeficiente kappa) para medir el grado de coincidencia entre los distintos instrumentos empleados en la detección de DL; esta prueba estadística ha sido ampliamente difundida en la investigación clínica.²⁶ Encontramos poco acuerdo, aun cuando es destacable que el TEPSI tiende a pesquisar los compromisos más graves. Esto podría ser explicado en parte por los aspectos de lenguaje que evalúa. Dichos ítem miden principalmente aspectos cuantitativos (cantidad de palabras, uso de frases) muy generales y manejo de vocabulario básico. Por lo tanto, es factible que niños que hayan alcanzado cierto nivel de desarrollo lingüístico, aunque éste sea deficitario para su edad, aparezcan dentro de rangos normales en la prueba.

Pero además es importante tener en consideración que la aplicación reiterada del TEPSI en la evaluación de los niños, tanto en los establecimientos de educación preescolar como en los controles de supervisión de salud en APS, podría determinar un proceso de aprendizaje del test, disminuyendo su real utilidad como prueba diagnóstica.

Por último, hay que tener presente que para el análisis utilizamos sólo los resultados del subtest de lenguaje del TESPI, considerándolo alterado en presencia de riesgo o retraso, independiente del resultado final. De acuerdo con la normativa vigente, sólo son derivados a estimulación los niños que fracasan en la globalidad del test, independientemente del desempeño de cada área en particular; esto implica que sólo el 81.5% de los preescolares que fueron pesquisados con DL según TEPSI, habrían sido derivados para intervención; esta cifra es coincidente con estudios previos.²⁷ Ciertamente, existe riesgo de sobredetección de niños con DL, lo que podría determinar un mayor esfuerzo en la evaluación preliminar, no obstante hay mayor riesgo en la falta de identificación de los niños con problemas, lo que posterga una intervención beneficiosa e implica un mayor gasto a los sistemas de atención de salud y educación.

Conclusión

Destaca la alta frecuencia de problemas de lenguaje en la población estudiada. La gran mayoría de los niños no fue identificado mediante las pruebas actualmente utilizadas en APS, a pesar de evidenciarse una tendencia a la pesquisa de las DL más graves.

Estas diferencias podrían deberse a los aspectos incluidos en el TEPSI en relación con los ítem de lenguaje, los que apuntan más bien a aspectos cuantitativos y son muy básicos para cada rango de edad, afectando la pertinencia de este instrumento en la pesquisa de niños con DL. Estos hallazgos invitan a dar una mirada crítica a

las estrategias de identificación utilizadas en APS e implementar programas universales de estimulación en pobla-

ciones desfavorecidas, orientados a las DL específicas que los niños presentan.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

- Silva P, Williams S, McGee R. A longitudinal study of children with development language delay at age three: later intelligence, reading and behavior problems. *Dev Med Child Neurol* 29:630-640, 1987.
- Billard C. Le dépistage des troubles du langage chez l'enfant. Une contribution à la prévention de l'illettrisme. *Arch Pédiatr* 8:86-91, 2001.
- Menyuk P, Chesnik M, Liebergott JW. Predicting reading problems in at risk children. *J Speech Hearing Res* 34:893-903, 1991.
- Bashir A S, Scavuzzo A. Children with language disorders: natural history and academic success. *J Learn Disabil* 25(1):53-70, 1992.
- Law J, Boyle J, Harris F, Harkness A, Nye C. Screening for primary speech and language delay: a systematic review of the literature. *Int J Lang Comm Dis* 33 (Supl.):21-23, 1998.
- Felsenfeld S, Broen PA, McGue M. A 28- year follow-up of adults with a history of moderate phonological disorders: educational and occupational results. *J Speech Hear Res* 37:1341-1353, 1994.
- Cohen NJ, Barwick MA, Horodezky N, Vallance DD, Im N. Language, achievement, and cognitive processing in psychiatrically disturbed children with previously identified and unsuspected language impairments. *J Child Psychol Psych* 39:865-877, 1998.
- Cohen NJ, Menna R, Vallance DD, Barwick, MA, Im, N, Horodezky, N. Language, social cognitive processing, and behavioral characteristics of psychiatrically disturbed children with previously identified and unsuspected language impairments. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 39:853-864, 1998.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities. Developmental Surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics* 108:192-196, 2001.
- Normas técnicas de evaluación y estimulación del desarrollo psicomotor en el niño y la niña menor de 6 años. Ministerio de Salud. Santiago Chile 2004. [accedido 26 de mayo 2007] disponible en www.minsal.cl/ci/S_1/salud_nino/Manual.pdf.
- Hausler IM, Marchant T. TEPPI Test de desarrollo psicomotor 2-5 años. Ediciones Universidad Católica, Octava Edición. Santiago. Chile, 1999.
- Schonhaut L, Maggiolo M, De Barbieri Z, Rojas P, Salgado A. Dificultades de lenguaje en preescolares: concordancia entre el test TEPPI y la evaluación fonoaudiológica. *Rev Chil Pediatr* 78(4):369-375, 2007.
- Maggiolo M, Pavez MM. Test para evaluar los procesos de simplificación fonológica. Ediciones Escuela de Fonoaudiología. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile, 2000.
- Pavez MM. Test exploratorio de gramática española de A. Toronto. Ediciones Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile, 2002.
- Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33:159-74, 1977.
- Calonge, N. Screening for speech and language delay in preschool children: recommendation statement. *Am Fam Physician* 73(9):1605-1610, 2006.
- Nelson H, Nygren P, Walker M, Panoscha R. Screening for speech and language delay in preschool children: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 117:298-319, 2006.
- Rescorla L, Hadicke-Wiley M, Escarce E. Epidemiological investigation of expressive language delay at age two. *First Lang* 13:5-22, 1993.
- Wong V, Lee PWH, Mak-Lieh F, et al. Language screening in preschool Chinese children. *Eur J Disorder Comm* 27:247-264, 1992.
- Law J, Boyle J, Harris F, Harkness A, Nye C. Prevalence and natural history of primary speech and language delay: finding from a systematic review of the literature. *Int J Lang Comm Dis* 35(2):165-188, 2000.
- De Barbieri Z, Maggiolo M, Alfaro S. Trastornos del lenguaje en una población de niños asistentes a control sano. *Rev Chil Pediatr* 70(1):36-40, 1999.
- Halpern R, Giugliani E, Victoria C, Barros F, Horta B. Factores de riesgo para sospeita de atraso no desenvolvimiento neuropsicomotor a os 12 meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 73(5):529-539, 2002.
- Wood D. Effect of child and family poverty on child health in the United States. *Pediatrics* 112(3):707-711, 2003.
- First L, Palfrey J. The infant or young child with development delay. *N Engl J Med* 330(7):478-483, 1994.
- Cerda J, Villarroel PL. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente kappa. *Rev Chil Pediatr* 79(1):54-58, 2008.
- Schonhaut L, Rojas P, Kaempffer A. Factores de riesgo asociados a déficit del desarrollo psicomotor en preescolares de nivel socioeconómico bajo: Comuna urbano rural, Región Metropolitana, 2003. *Rev Chil Pediatr* 76(6):589-598, 2005.

Comprueban la utilidad de la resonancia magnética en la enfermedad ósea de Gaucher

Magnetic resonance imaging in Gaucher bone disease



María Silvia Larroude, Columnista Experta de SIIIC
Directora Ejecutiva Trabajos Distinguidos Osteoporosis y Osteopatías
Médicas, Médica Reumatóloga y Osteóloga, Centro Médico Tiempo,
Buenos Aires, Argentina

Zulema Man, Prof. Dra. en Endocrinología, Directora Centro Médico Tiempo, Presidenta
de la Fundación FUNDEMOS, Buenos Aires, Argentina
María Susana Moggia, Médica Ginecóloga, Centro Médico Tiempo, Buenos Aires,
Argentina

Abstract

Type I Gaucher disease (GD) is the most common disease of lysosomal storage caused by autosomally inherited glucocerebrosidase deficiency (beta-glucosidase acid). Skeletal manifestations are observed in 70 to 100% of patients. Conventional radiology is not enough to detect the infiltration and extent of the disease in the bone marrow (BM), while magnetic resonance imaging (MRI) allows early detection. The fat content of the BM is replaced by the deposit of glucocerebrosides, generating BM hypointensity that can be homogeneous or heterogeneous. Objective: To evaluate the usefulness of MRI in detecting early bone marrow infiltration in Type I GD with normal radiology. Material and methods: 18 patients with spine and femur radiology were evaluated. In 5 patients without radiographic lesions, MRI on both complete femora was performed to assess bone marrow infiltration. These patients underwent ERT with imiglucerase, average dose 40. U/kg/14 days (20-60). Results: 2 patients showed normal MRI and 3 patients showed bone marrow involvement consistent with bone marrow infiltration and bone pain crisis. Conclusion: MRI is a useful tool in detecting bone marrow infiltration in patients with Type I GD with normal radiology.

Key words: Gaucher disease, bone involvement, resonance magnetic imaging



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

Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es un raro defecto genético, pero constituye la patología de depósito lisosomal más frecuente. Es causada por la actividad deficiente, genéticamente provocada, de la enzima glucocerebrosidasa o beta glucosidasa ácida, determinando así la acumulación de glucocerebrósidos en los lisosomas de las células del sistema reticuloendotelial de diversos tejidos. Afecta bazo, hígado, médula ósea, esqueleto, pulmón, riñón y sistema nervioso central. Las células de Gaucher son células reticuloendoteliales cargadas de glucoesfingolípidos que empujan el núcleo hacia la periferia.

La prevalencia aproximada de la EG en la población general es de 1/50 000 a 1/100 000 habitantes en la pobla-

Resumen

La enfermedad de Gaucher (EG) tipo I es la más frecuente de las enfermedades de depósito lisosomal, causada por la deficiencia de glucocerebrosidasa (beta-glucosidasa ácida) que se hereda de forma autosómica. Las manifestaciones esqueléticas se observan en el 70% al 100% de los pacientes. La radiología convencional no es suficiente para detectar la infiltración y extensión de la enfermedad en la médula ósea mientras que la resonancia magnética nuclear (RMN) permite su detección temprana. El contenido graso de la médula ósea es reemplazado por el depósito de glucocerebrósidos, generando una hipointensidad medular que puede ser homogénea o heterogénea. *Objetivo:* Valorar la utilidad de la RMN en la detección de la infiltración medular temprana, en la EG tipo I con radiología normal. *Material y método:* Se evaluaron 18 pacientes con radiología de columna y fémur. En 5 pacientes sin lesiones radiográficas se realizó RMN de ambos fémures completos para evaluar la infiltración medular. Estas pacientes se encontraban bajo terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa, dosis promedio 40 U/kg/14 días (20-60). *Resultados:* Dos pacientes presentaron RMN normales y tres tenían afectación de la médula ósea compatible con infiltración medular y crisis de dolor óseo. *Conclusión:* La RMN es una herramienta muy útil en la detección de infiltración medular en pacientes con EG tipo I con radiología normal.

Palabras clave: enfermedad de Gaucher, compromiso óseo, resonancia magnética nuclear

ción mundial. Es una enfermedad panétnica, pero la población judía de origen ashkenazi presenta la mayor prevalencia, de 1/500-1/1 000, 1 de cada 10 o 12 individuos son portadores.

Se distinguen tres formas clínicas, de acuerdo con el compromiso neurológico: tipo I o adulto, crónico no neuropático (prevalencia más frecuente); tipo II o infantil, agudo o neuropático, y tipo III o juvenil, subagudo y neuropático.

En la forma tipo I, o variante del adulto, las manifestaciones comienzan en la infancia en el 66% de los pacientes. El inicio de los síntomas en la infancia generalmente predice un fenotipo más grave y rápidamente progresivo, presentando mayor riesgo de complicaciones mórbidas.

La terapia con glucocerebrosidasa humana recombinante o terapia de reemplazo enzimático (TRE) puede corregir las alteraciones reversibles y prevenir la aparición de lesiones irreversibles. La médula ósea y el esqueleto mineralizado son las localizaciones predominantes en la EG tipo I; los pacientes no tratados sufren complicaciones esqueléticas progresivas e inhabilitantes.

La infiltración y acumulación de macrófagos anormales en la médula ósea cargados con glucocerebrósidos provo-

can presión mecánica intraósea y liberación de enzimas y otras sustancias desde las células de Gaucher. La expresión clínica de la afección ósea se asocia con diversas complicaciones: fracaso del remodelado, osteopenia, osteonecrosis, osteoesclerosis, crisis de dolor óseo, fracturas patológicas y retraso del crecimiento. La complicación clínica fundamental de la afección ósea es el dolor, que puede presentarse de diferentes formas, desde leve e inespecífico hasta dolor agudo y localizado, asociado a crisis de dolor óseo o fracturas. A medida que la EG se prolonga en el tiempo sin el tratamiento adecuado las lesiones óseas se tornan más graves.

Radiológicamente se identifican tres formas de presentación: enfermedad focal, con lesiones líticas o escleróticas o ambas, asociadas con infarto, trombosis y procesos inflamatorios que puede progresar hacia la osteonecrosis; enfermedad local, caracterizada por defectos del remodelado y deformidad de huesos largos, tales como la deformidad en matraz de Erlenmeyer y adelgazamiento óseo cortical, y la enfermedad generalizada, con osteopenia y osteoporosis asociadas a un incremento del riesgo de fracturas patológicas. Los efectos clínicos de estas manifestaciones radiológicas óseas pueden incluir la pérdida de la función esquelética, asociada al dolor óseo agudo o crónico.

Las crisis óseas pueden acompañarse de elevación perióstica, leucocitosis y fiebre y obligan al diagnóstico diferencial con osteomielitis. Estos pacientes pueden requerir intervención ortopédica.²⁻⁸

La resonancia magnética nuclear (RMN) es el método más efectivo para evaluar y realizar el seguimiento de la patología esquelética. Los protocolos incluyen ponderación en T1, secuencias *spin echo*, turbo y STIR (*short tau inversion recovery*) y ponderación en T2 secuencia *spin echo* y turbo *spin echo*. La secuencia *spin echo* es sensible a los cambios en el contenido graso de la médula ósea amarilla del adulto. El alto contenido graso genera señal de hiperintensidad en ponderación T1 e intermedia o hiperintensidad en T2. Como las células de Gaucher se acumulan en la médula ósea, la intensidad de señal en T1 y T2 se reduce generando hipointensidad. Cuando la médula es restaurada con la terapia enzimática, la médula ósea recobra la hiperintensidad, excepto los cambios irreversibles, tales como infartos y fibrosis, que no muestran cambios en la señal de intensidad.

La RMN es el método más sensible para detectar necrosis de la cabeza femoral. Un incremento en la señal en las ponderaciones T1 y T2, o una hiperintensidad en la secuencia STIR indica un proceso activo en la médula ósea, por ejemplo, una crisis de dolor óseo agudo que es causada por una necrosis isquémica completa de una porción del hueso largo o un hematoma subperióstico; estos cambios no pueden detectarse en la radiografía. Las crisis de dolor pueden imitar una osteomielitis.

La interpretación de la RMN en niños es más dificultosa debido a los cambios normales que suceden en el contenido de la médula ósea. Al nacer, la médula ósea es principalmente roja y presenta poco contenido graso, el cual va incrementándose con la edad, llegando a su conversión a los 22 a 24 años.⁹⁻¹²

Dado que la EG es una patología de las denominadas de baja incidencia y de alto costo terapéutico, y en la que la medicación específica existente (TRE) se halla disponible en el mercado sólo desde hace 14 años, se establecieron consensos y recomendaciones para el monitoreo y tratamiento de la EG originados en los Estados Unidos y Europa, y en 2007, en la Argentina.¹³⁻¹⁶

Objetivo del estudio

Valorar la utilidad de la RMN en la detección de la infiltración medular en nuestros pacientes adultos con EG tipo I que presentan radiología normal, para poder ajustar el régimen terapéutico de la terapia de reemplazo enzimático.

Pacientes y métodos

Se evaluaron 18 pacientes con diagnóstico de EG tipo I que concurren al centro para la evaluación de la enfermedad ósea. Se les realizó un interrogatorio sobre la evolución de la enfermedad, características clínicas del dolor óseo y de las crisis óseas de dolor. Se practicó un examen físico completo y radiología de columna dorsal y lumbar, ambos fémures completos, y de los sitios donde referían dolor, o se encontraba alguna alteración en el examen físico.

Se seleccionaron los pacientes con radiología normal, es decir que no presentaran deformidad en matraz de Erlenmeyer, presencia de lesiones compartibles con infiltración medular, lesiones líticas, fracturas, osteonecrosis de huesos largos y osteoesclerosis.

A los pacientes que presentaban radiografías normales se les realizó RMN de ambos fémures completos, en secuencia *spin echo* en ponderación T1 y T2 y secuencia STIR, con un resonador de campo alto de 1.5 tesla.

La RMN fue realizada en 5 mujeres cuya edad promedio era de 31 años (18-56), con un tiempo promedio de evolución de 17 años (6-21). En el examen físico presentaban movilidad articular conservada. Estas pacientes se encontraban con TRE con imiglucerasa, con una dosis promedio de 40 U/kg/14 días (15-60).

Resultados

Características de la población a la que se le realizó el estudio de RMN con radiología normal: 5 mujeres con una edad promedio de 31 años (18-56) y un tiempo promedio de evolución de 17 años (6-21). En el examen físico presentaban movilidad articular conservada. Estas pacientes recibían TRE con imiglucerasa, en una dosis promedio de 30 U/kg (20-60). Se les realizó RMN a las 5 pacientes con radiología normal.

Las pacientes 3 y 4 presentaron RMN de ambos fémures normales. La paciente 1 presentó aumento de intensidad

Tabla Nº 1. Compromiso óseo por EG en la RMN.

Pacientes n = 5	Radiología	RMN	TRE
1	Normal	Aumento de intensidad en ambos tercios medios e inferiores de fémur en secuencia STIR e hipointensidad en T1 y T2 homogénea.	20 U/kg/14 días
2	Normal	Aumento de intensidad compatible con crisis de dolor óseo	60 U/kg/14 días
3	Normal	Normal	30 U/kg/14 días
4	Normal	Normal	60 U/kg/14 días
5	Normal	Alteración difusa heterogénea de MO en T1 y T2 y en secuencia STIR.	30 U/kg/14 días

en ambos tercios medios e inferiores de fémur en secuencia STIR e hipointensidad en T1 y T2 homogénea. La paciente 2 presentó una crisis de dolor óseo generalizado con predominio de ambos húmeros, por lo que se realizó RMN y se detectó la infiltración medular que permitió pen-

sar en una enfermedad por depósito lisosomal. La paciente 5 presentó alteración difusa heterogénea de médula ósea en T1 y T2 y en secuencia STIR (Tabla 1).

Discusión

Las complicaciones esqueléticas de la EG son generalmente progresivas y tienen a veces un curso impredecible, generalmente grave y que se manifiesta en la gran alteración de la calidad de vida de los pacientes.

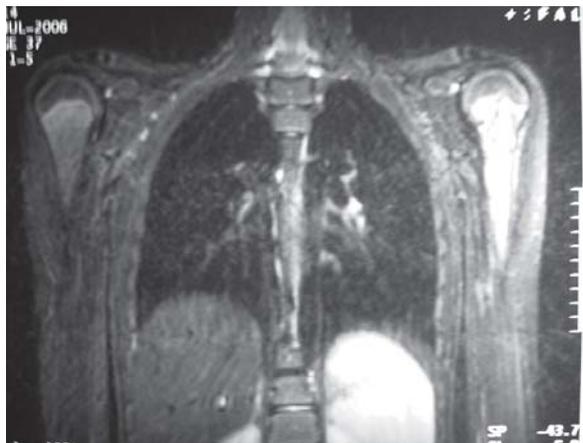


Figura 1. Paciente que comienza con poliartralgias y posteriormente presenta una crisis de dolor óseo. La radiología era normal y en la RMN se detecta la infiltración medular con aumento de intensidad de la señal. Esta imagen permitió sospechar una enfermedad por depósito lisosomal, lo que permitió llegar al diagnóstico correcto.

En el Registro Argentino de Pacientes con Enfermedad de Gaucher se encontraban incorporados (diciembre de 2007) un total de 192 pacientes de diferente origen étnico; judíos ashkenazi, armenios, españoles y población indígena local (tobas, mapuches y guaraníes); muchos de estos pacientes son sobrevivientes de una época en la que no existía tratamiento para reponer la enzima faltante. Por otro lado y debido a su alto costo, la TRE no es asequible para muchos de ellos.

Asimismo, la respuesta a la TRE debe ser monitoreada para tomar decisiones con respecto a la dosis. Para los casos de afección ósea, se describió que la dosis de imiglucerasa no debe ser inferior a 60 UI/kg, ya que esta dosis puede anular o demorar las importantes lesiones óseas que aparecen con el transcurrir de la EG.^{19,21,22}

El uso de la imagenología no se restringe al diagnóstico diferencial de las complicaciones esqueléticas, sino que es



Figura 2. Paciente de 56 años que presenta osteoporosis. En la RMN se halla alteración difusa de la MO heterogénea en ponderación T1 y T2 y en secuencia STIR.

de utilidad para el seguimiento de la enfermedad.⁵ La elección de la técnica radiológica en la práctica diaria se ve influida por la disponibilidad y el costo.

La radiografía simple es el método de elección inicial para investigar las alteraciones óseas y probablemente se encuentre disponible en todos los países. Permite visualizar cambios del remodelado óseo, osteoesclerosis, lesiones osteolíticas típicas de la EG avanzada, lesiones focales osteoescleróticas, osteonecrosis y fracturas. También es el método de elección para evaluar la necesidad de realizar una artroplastia. Es un método que se encuentra estandarizado y es económico, pero la sensibilidad para definir la enfermedad esquelética en los pacientes con EG es baja, entre el 30% y el 40%. Además, tiene una alta exposición a la radiación, dado que se deben realizar controles evolutivos por ser una enfermedad crónica.⁵

La RMN es la mejor técnica para monitorear el compromiso esquelético y la enfermedad de la médula ósea. La secuencia *spin echo* es sensible para los cambios en el contenido graso de la médula ósea amarilla del adulto. El alto contenido graso genera hiperintensidad en señal T1 y señal intermedia o hiperintensa en T2. Las células de Gaucher se acumulan en la médula ósea y la intensidad de la señal se reduce en ambas T1 y T2, generando áreas oscuras.

Cuando se establece la TRE se restaura la médula ósea y comienza a hacerse hiperintensa a medida que se incrementa el contenido graso. Existen cambios irreversibles tales como el infarto óseo o la fibrosis, que no mostrarán modificaciones de señal a lo largo del tratamiento.

La RMN es el método más sensible para detectar necrosis de la cabeza femoral. Un incremento en la señal T1 y T2 o hiperintensidad en secuencia STIR indica un proceso activo, por ejemplo crisis de dolor óseo, y también esto puede observarse en el infarto óseo.^{8,23}

Debemos tener en cuenta que la RMN en niños suele ser más difícil de interpretar, debido a los cambios del contenido de la médula ósea en el desarrollo normal del niño.

La detección temprana de infiltración medular permite adecuar la dosis de imiglucerasa para tratar de evitar la formación de jabones cálcicos. Este proceso irreversible se genera por la muerte de los monocitos, que al liberar ácidos grasos libres, se unen al ión calcio, los cuales son insolubles al agua y a los líquidos corporales y no existe una enzima digestiva que los pueda degradar.

En nuestras pacientes que presentaban radiografía normal de fémur, al realizar la RMN detectamos en tres casos la infiltración medular. Dichas pacientes no presentaban sintomatología alguna y se encontraban en tratamiento con una dosis de imiglucerasa de 30 U/kg, que para el tratamiento de la afección ósea se considera baja.

De acuerdo con los diferentes consensos, en estos pacientes sería necesario aumentar la dosis de la TRE a 60 U/kg para evitar la formación de lesiones irreversibles.¹⁹

Conclusión

La patología ósea de la EG no es tan reconocida, pero es responsable de un alto grado de morbilidad, se asocia con dolor considerable, limitaciones de la movilidad y un impacto negativo en la calidad de vida.

La radiología simple es el método de diagnóstico por imágenes más útil para visualizar fracturas, deformidad en matraz de Erlenmeyer y monitorear la artroplastia y la osteonecrosis en estadios avanzados. Sin embargo, no permite hacer el diagnóstico temprano de osteonecrosis ni de infiltración medular.

Con este trabajo quisimos demostrar que la RMN es el método que permite la valoración cualitativa temprana de la infiltración de la médula ósea y que detecta infartos, fracturas y

necrosis avasculares en los estadios tempranos de la EG, lo que posibilita y justifica un tratamiento más agresivo con TRE que permita evitar en un futuro lesiones irreversibles.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.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

1. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher's Disease. Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment. JAMA 275:548-53, 1996.
2. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher's disease. Semin Hematol 41(Suppl.2):4-14, 2004.
3. Pastores GM, Einhorn TA. Skeletal complications of Gaucher's disease: pathophysiology, evaluation, and treatment. Seminar in Hematology 32(3) Suppl.A:20-27, 1995.
4. Rademakers RP. Radiologic evaluation of Gaucher's bone disease. Seminars in Hematology 32(3) Suppl. 1:14-19, 1995.
5. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher's disease. The British Journal of Radiology (Suppl.1):A13-24, 2002.
6. Wenstrup RJ, Roca Espiau M, Weinreb NJ, et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. Br J Radiol 75(Suppl.1):A2- A12, 2002.
7. Lutsky KF, Tejwani NC. Orthopaedic manifestations of Gaucher disease. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Disease 65(1):37-42, 2007.
8. Mankin H, Rosenthal DI, Xavier R. Currents concepts review: Gaucher disease. The Journal of Bone & Joint Surgery 83 A:N 5, 2001.
9. Von Dahl S, Poll L, Di Rocco M, et al. Evidence-based recommendations for monitoring boen disease and the resonance to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. Current Medical Research and Opinions 22(6):1045-1064, 2006.
10. Rosenthal DI, Barton NW, McKusick KA, et al. Quantitative imaging of Gaucher disease. Radiology 185:841-845, 1992.
11. Maas M, Van Kuijk C, Stoker J, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher's disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging-initial experience. Radiology 229(2):554-61, 2003.
12. Olsen E OE, MaHugh K, Vellodi A. Routine magnetic resonance imaging of the spine in children with Gaucher's disease: does it help therapeutic management? Pediatr Radiol 33(11):782-5, 2003.
13. Charrow J, Anderson HC, Kaplan P, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type I Gaucher disease: consensus recommendations The Journal Pediatric January 2004.
14. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. Eur J Pediatr 163(2):58-66, 2004. Epub 2003 Dec 16.
15. Baldellou A, Andria G, Campbell P, et al. Paediatric non neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. Eir J Pediatr 2003.
16. Man Z, Oliveri B, Larroude MS, Mastaglia S. Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimien-
- to de la enfermedad de Gaucher no neuronopática en la República Argentina. Compromiso óseo. Revista Argentina de Osteología 8(2):17-26, 2009.
17. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type I: Revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. Semin Hematol 41(Suppl.2):15-22, 2004.
18. Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. Expert Opin Emerg Drugs 10(4):891-902, 2005.
19. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, et al. Individualization long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Genet Med 7(2):105-110, 2005.
20. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Seminars in Hematol 41(4) Suppl.5:4-13, 2004.
21. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al. Consensus statement by the ICGG US Regional Coordinators on the individualizations of enzyme replacement therapy (ERT) for type I Gaucher disease, 2000.
22. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC. Et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease of the 2-5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. Am J Med 113.112-119, 2002.
23. Pastores GM, Patel MJ, Firoozma H, et al. Bone and joint complications related to Gaucher disease. Curr Rheumatol Rep 2:175-180, 2000.

Describen la utilidad de un abordaje interdisciplinario para tratar a las mujeres adultas víctimas de violación

Interdisciplinary approach to adult women rape victims



Graciela Scagliotti, Columnista Experta de SIIIC
Directora Científica Trabajos Distinguidos Obstetricia y Ginecología,
Docente Adscripta, Obstetricia, Universidad de Buenos Aires; Prof.
Adjunta Universidad Favaloro, Médica tocoginecóloga de planta,
Servicio de Obstetricia, Hospital General de Agudos «Dr. Ignacio
Pirovano», Buenos Aires, Argentina

Abstract

A sexual assault constitutes a heinous crime against the sexual integrity of a woman. Our main research purpose is to understand the role of assistance teams dealing with adult victims. We followed and studied a team comprised of health professionals from Dr. Pirovano Hospital -a public institution in the city of Buenos Aires- for three years, during which time the team treated 70 adult victims of sexual assault. We described their short and long term protocols which focused, on the one hand, on preventing sexually-transmitted diseases (STDs), unwanted pregnancies, and potential physical perils; and on the other hand, on providing continuing support and medical care as needed. Our analysis relies on variables recorded on medical and social charts. 17/70 suffered injuries of different seriousness. 57/70 received the complete preventive kit. Only 34% of the victims that went to this hospital decided to file a complaint with the police. The violent crimes suffered by these and many other women point towards the abuse of power in the context of a global society where the disparity between genders is the norm. Interdisciplinary efforts prove necessary when dealing with the complex healing processes and understanding that these victims need, being not only their physical integrity but also their dignity harmed. We believe the State should include this issue's medical, psychological, legal and social aspects in its political agenda.

Key words: interdisciplinary team, sexual assault/rape, sexually-transmitted diseases, unwanted pregnancy, post-traumatic stress



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

Introducción

Los delitos contra la integridad sexual atentan contra la dignidad y la autodeterminación de la víctima. Se desprende de esta afirmación una asimetría en la que el victimario ejerce un poder, basado en la fuerza, la coerción y la intención de perpetuar relaciones jerárquicas de género, donde prevalece una conducta delictiva patológica, en detrimento de los derechos de otra persona de ejercer libremente su sexualidad, que vulnera e invade su privacidad e intimidad.¹

Es difícil aproximarse a la frecuencia con que sucede este evento traumático, dado que el miedo y la vergüenza,

Resumen

La violación es un delito aberrante contra la integridad sexual de las mujeres. El principal objetivo de esta investigación fue comprender el papel de los equipos de atención a mujeres adultas víctimas de violación. Se analizó la actividad de un equipo formado en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires. Se describieron los procesos intrainstitucionales que el equipo recorrió acompañando a las mujeres en las diversas etapas asistenciales y de seguimiento a corto y largo plazo. Se explicaron los protocolos para prevenir infecciones de transmisión sexual, embarazos no deseados, posibles lesiones físicas y demás circunstancias. Se ofreció apoyo, seguimiento y control médico según la necesidad. La experiencia del equipo del hospital «Dr. Pirovano» se analizó desde las variables registradas en las historias clínicas y sociales. El período observado fue de tres años, en el que se registraron 70 víctimas asistidas. Diecisiete de las 70 víctimas sufrieron lesiones de distinta gravedad; 57/70 recibieron el kit preventivo completo. Decidieron llevar a cabo la denuncia penal 37/70 de las víctimas que concurrieron al hospital. La visibilización de esta forma de violencia hacia las mujeres encarna un ancestral ejercicio del poder, en el marco de relaciones de dependencia o de autoridad en una sociedad globalmente desigual entre los sexos. La interdisciplina cobra relevancia dado lo complejo de la comprensión y recuperación integral de las víctimas, agredidas en su dignidad e integridad.

Palabras clave: equipo interdisciplinario, violación, infecciones de transmisión sexual, embarazo no deseado, estrés postraumático

sumados a la dificultad de poner en marcha un procedimiento engorroso que revictimiza a quien fuera violentada, inhiben a las víctimas para denunciar² o acercarse a centros de salud para recibir tratamiento adecuado y contención psicosocial oportuna, así como para denunciar al perpetrador.

Algunas estimaciones mundiales indican que en Gran Bretaña, se denunciaron 85 000 violaciones en 2006; 230 por día, a razón de 1 cada 200 mujeres; sólo 800 perpetradores fueron condenados en juicio.³ En los EE.UU., se calcula que 683 000 mujeres son violadas cada año y que cada minuto habrá 1.3 mujeres adultas violentadas. Cada hora son víctimas 78 mujeres, y por día, 1 871. Una de cada 8 mujeres adultas o un mínimo de 12.1 millones de mujeres estadounidenses son sexualmente agredidas.

El 61% de las violaciones ocurre antes de que la víctima haya cumplido 18 años; 29% de todas las violaciones,

cuando la víctima es menor de 11 años; 32% cuando la víctima tiene entre 11 y 17 años.

La incidencia del delito ejercida por allegados a las víctimas es mucho mayor que la de violación por desconocidos. (78%).^{4,5}

En 2004, en la Argentina, se denunciaron 10 746 delitos contra la integridad sexual, de los cuales 3 223 (30%) fueron violaciones. Se calcula que en la ciudad de Buenos Aires se produce un episodio de violación cada 19 minutos.

El Banco Interamericano de Desarrollo (BID) señala que en la Argentina el 25 por ciento de las mujeres es víctima de violencia y la mitad corre el riesgo de serlo en algún momento de sus vidas. Según un informe de la Red Solidaria, 240 mujeres son asesinadas cada año como resultado de la violencia de género, lo que equivale a afirmar que cada 36 horas se produce un femicidio. En una de cada cinco parejas se ejerce la violencia contra la mujer. El 42 por ciento de las víctimas de femicidio fueron asesinadas por sus parejas.

La visibilización de un creciente número de mujeres violadas es, en gran parte, consecuencia de la toma de conciencia social acerca de la problemática de género, los consensos internacionales y al avance de la legislación, que se modifica en nuestro país a partir de 1999. La Ley 25.087/99 entiende la violación como una acción en contra de la integridad sexual, en contra de la voluntad de la víctima, ejercida con violencia, amenaza, intimidación o aprovechándose de que la persona por cualquier causa no haya podido consentir libremente en mantener relaciones sexuales.

La conformación de un equipo interdisciplinario es indispensable para ejercer una asistencia que abarque al ser integral: la víctima. No se trata sólo de un problema de salud, de un delito, o de un trauma psicológico. Son todos esos problemas los que padece una persona ante este evento, si sobrevive. Y aun otros, luego de atravesar las primeras horas o días, como el estrés postraumático.

Pensar en una asistencia interdisciplinaria es programar cuidadosamente la forma y las condiciones en que esa asistencia se desenvuelve. La simple superposición de disciplinas o su encuentro casual no es interdisciplina. La construcción conceptual del problema que implica un enfoque interdisciplinario supone un marco de representaciones común entre disciplinas y una cuidadosa delimitación de los distintos niveles de análisis de ese mismo enfoque y su interacción. Para que pueda funcionar como tal, un equipo asistencial interdisciplinario requiere la inclusión programada de los dispositivos necesarios. El tiempo dedicado a éstos –sean reuniones de discusión de casos, ateneos compartidos, reuniones de elaboración del modelo de historia clínica– es parte del tiempo del trabajo del equipo. La programación de acciones interdisciplinarias desde los niveles decisorios de las instituciones debería tener claro que para lograrlas se requiere algo más que un grupo heterogéneo de profesionales trabajando a destajo.⁶

El equipo de atención a víctimas de violación del Hospital General de Agudos «Dr. I. Pirovano» (HGAIP) de la ciudad de Buenos Aires se conformó con la supervisión de la organización no gubernamental Centro de Encuentros Cultura y Mujer (CECYM), en el marco del proyecto «Evaluación de un modelo de atención a víctimas de violaciones en un hospital público». Desde noviembre de 2004 a octubre de 2005 se llevó a cabo la capacitación necesaria y se elaboraron estrategias para implementar la puesta en función del equipo por parte de CECYM y las integrantes del equipo.

Objetivos

El objetivo principal de esta investigación es comprender el papel de los equipos interdisciplinarios que asisten

las mujeres víctimas de delitos contra la integridad sexual.

Paralelamente, describir los procesos intrainstitucionales que el equipo deberá recorrer, acompañando a la víctima en las diversas etapas asistenciales y de seguimiento, a corto y a largo plazo.

Otros objetivos contemplan la descripción de cómo prevenir en las víctimas las infecciones de transmisión sexual (ITS) y los embarazos no deseados, de acuerdo con los protocolos consensuados a nivel de políticas de Salud Pública, principalmente los que se implementan en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.⁷ Se analizará la experiencia del equipo de atención a mujeres víctimas de violación en un periodo de trabajo en el HGAIP. Finalmente, se describirá el estrés postraumático como evento de una violación, y se propondrán intervenciones médicas, sociales, psicológicas, legales y políticas para la toma de decisiones oportunas y eficaces.

Pacientes y métodos

El análisis comprendió un periodo de tres años de tarea. El inicio de las actividades del equipo de atención a víctimas de violación que se constituyó en el HGAIP se remonta a marzo de 2005, continuando la tarea en la actualidad. La conformación del equipo fue interdisciplinaria. «Cuando focalizamos un tema –cualquiera sea pero, sobre todo, cuando nos referimos a asuntos relativos al campo de la salud–, observamos que reúne un nivel de complejidad muy grande, exigiéndonos diversas miradas para explicarlo y entenderlo: aspectos históricos (ningún fenómeno está suelto en el mundo), contextuales, dimensiones estructurales, relacionales, regularidades, singularidades y, generalmente, intervenciones de los sujetos y sus interpretaciones en la producción de la realidad.»⁸ Participaron inicialmente trabajadoras sociales, psicólogas y tocoginecólogas. Desde la primera reunión se implementó un libro de actas y se distribuyeron roles transversales y rotativos (coordinación, secretaria de actas y vocales). Luego se sumaron una obstetra y una farmacéutica. No se pudo integrar aún a ningún infectólogo, lo que hubiera sido deseable. Sin embargo, siempre hubo respuesta del Servicio de Infectología para el seguimiento de las víctimas medicadas en la emergencia. La interdisciplina fue trabajada y reaprendida en todas las reuniones del equipo, las que se realizaron cada quince días.

Las conexiones intrainstitucionales y los procesos de acompañamiento y seguimiento se discutieron dentro del equipo. Se consensuaron conductas para permeabilizar las barreras que todo nuevo proceso debe resolver (indiferencia, desprecio por las víctimas, demoras y otros malos tratos, incluso hacia la tarea de integrantes del equipo). Estas barreras fueron excepciones, pero no deben dejar de mencionarse, ya que en la medida que se pretende que el modelo se replique en otras instituciones, la advertencia es válida, útil y necesaria.

Para la prevención de ITS y embarazo no deseado, se siguió el protocolo emanado de la Resolución N° 2557/03 del gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, donde se desarrollaron las acciones a seguir y, básicamente, se entregaron las medicaciones preventivas que se pueden utilizar. Estas medicaciones constituyen el kit o botiquín de urgencia que debe ser accesible y estar disponible en los centros de salud permanentemente.

El equipo atiende víctimas adultas, generalmente atacadas por un desconocido. Los protocolos indican la medicación que evitará ITS y embarazo no deseado. Brevemente se exponen aquí.

1. Para prevenir infección por VIH: la medicación antirretroviral se debe administrar lo antes posible. Su mayor eficacia se produce si se administra antes de las dos horas de transcurrido el episodio. Si la consulta tiene lugar después de las 72 horas, la prevención es ineficaz. El plan incluye zidovudina, 600 mg/día, repartidos en 3 tomas; lamivudina, 150 mg cada 12 horas, e indinavir, 800 mg cada 8 horas.⁹ La profilaxis se extiende por 28 días, con controles de laboratorio e interconsulta con Infectología, para evaluar la tolerancia y la oportunidad de efectuar algún cambio en el esquema inicial.

2. Prevención de ITS: ceftriaxona 250 mg por vía intramuscular o ciprofloxacina vía oral (prevención de gonorrea y sífilis), se administra una única dosis; azitromicina 1 g vía oral, única dosis para prevenir infecciones por *Chlamydia*; metronidazol, 2 g vía oral, única dosis, previene trichomoniasis y vaginosis bacteriana. Si el plan de vacunaciones no está actualizado se indica vacuna antitetánica y suero hiperinmune. Para prevención de hepatitis B, se adopta el mismo criterio. La vacunación temprana, antes de las doce horas posexposición es suficiente. Si trascurrió más tiempo, es perentoria la indicación de gamma-globulina hiperinmune y la vacunación.

3. Prevención de embarazo: anticoncepción de emergencia (AE)¹⁰ en el caso de que la mujer no esté utilizando un método anticonceptivo eficaz. La AE viene a resolver un problema mayor: que por acción de una violación se produzca un embarazo no deseado por la mujer. Su eficacia depende del momento del ciclo menstrual en el que haya ocurrido el ataque sexual. Durante la fase folicular, del día uno al catorce, interfiere en la folículo-genesis suprimiendo la ovulación. En la segunda fase, altera el moco cervical dificultando la migración espermática. No hay pruebas de que actúe como antiimplantatoria, por lo que no es abortiva. De hecho, a medida que se medica más lejos del asalto sexual, existe más probabilidad de que se produzca un embarazo. Se conocen tres métodos de AE: 1) Levonorgestrel (LN), cuya dosis eficaz es de 1.5 mg en una sola toma, o en dos, separadas por doce horas. 2) Anticonceptivos combinados de uso habitual, pero forzando las dosis de hormonas (método de Yuzpe). Por ejemplo: cuatro píldoras de 0.25 mg de norgestrel más 0.03 mg de etinilestradiol, repetir a las 12 horas otras cuatro píldoras. 3) Colocación de un dispositivo intrauterino (DIU) si la violación ocurrió durante la primera fase del ciclo menstrual, con test de embarazo negativo. La elección del método depende del consentimiento de la víctima y del consejo médico.

Tabla 1. Distribución de variables por edad de las víctimas.

Edad (años)	N	Kit	Muestra	Lesión	Denuncia
Hasta 13	4	1	1	0	3
14 a 23	41	31	21	13	18
24 a 33	18	18	14	7	11
34 a 43	3	3	3	3	3
44 o +	4	4	1	2	2
Total	70	57	40	25	37

La medicación preventiva produce efectos secundarios indeseables. Es necesario el consentimiento informado de quien debe recibirla. Por otro lado, se solicitan análisis de laboratorio para tener un resultado basal antes de implementar los tratamientos. Los análisis se repetirán en forma pautada, para observar efectos secundarios de la medicación, así como su eficacia. Se analizaron las variables: edad, dación del kit de tratamiento, lesiones físicas, denuncia y obtención de muestras para identificar ITS.

La salud mental fue protegida por el tratamiento específico implementado por la psicóloga, quien también diagnosticó el trastorno por estrés posttraumático (TEPT).

Muestras: Se realizaron tomas con hisopos estériles de fondos de saco vaginal y cuello uterino para diagnosticar ITS. Con fines legales, para reconocer ADN del perpetrador, sólo se llevaron a cabo si acudió el médico legista. La muestra se transportó adecuadamente identificada al laboratorio forense. Si hubiera ropa de la víctima con manchas, se adjuntó al material biológico para su análisis. La justicia acepta como válida las muestras que son recogidas por médicos legistas o forenses. Y éstos sólo se apersonan en el hospital si la mujer realiza la denuncia penal.

Tabla 2. Ingestión de alcohol y/o drogas.

Sí	44 %
No	53 %
No sabe	3 %

El TEPT es una enfermedad real. Se puede padecer TEPT después de haber vivido o presenciado un acontecimiento peligroso, como una guerra, un huracán, un accidente grave y, desde ya, una violación. El TEPT hace que quien lo padece se sienta estresado y con miedo una vez que ha pasado el peligro. Afecta su vida y la de las personas que lo rodean. Es así que las metodologías de comprensión de nuevos y complejos problemas requiere la integración de saberes centrados en un ser que ha sufrido una forma de violencia multifacética.

Resultados

A lo largo de tres años de tarea interdisciplinaria, se asistieron 70 víctimas de violación en el HGAIP. El periodo en estudio comienza en marzo de 2005, cuando se entrevistó a la primera víctima, y concluye en febrero de 2008. Las integrantes de CECYM estuvieron presentes en las reuniones iniciales, alentando y aportando experiencia acerca de las tareas y registros. Durante las reuniones, se presentaron a consideración las actuaciones del equipo, las distintas miradas según el sesgo formativo de las integrantes, dando lugar a muy buenas experiencias enriquecedoras. Las lecciones aprendidas fueron muchas, se cumplió el propósito principal: el respeto por otros saberes, la integración de las propias víctimas y sus seres más cercanos para compartir decisiones y seguimientos. El eje sobre el cual giraron las acciones fue el respeto y la escucha. El perfil del equipo se va construyendo en el día a día. Es el tema que nos convoca el que obliga a extremar los cuidados.

El equipo se fortaleció y validó convocando cursos de capacitación anuales, presentación de la tarea en las Jornadas Científicas del HGAIP, sociedades científicas y concurrencia a reuniones de diversa índole, convocadas por organizaciones no gubernamentales, Centros de Gestión y Participación comunales, Policía Federal y coordinación general de equipos. También se publicaron varios trabajos científicos en revistas de actualidad médica, congresos y libros de consulta.¹¹⁻¹⁴

Los procesos intrainstitucionales comenzaron con una encuesta, llevada a cabo por el equipo de capacitadoras de CECYM, acerca del conocimiento que se tenía *a priori* sobre las violaciones. Esta encuesta reveló la escasa o nula información de los profesionales y no profesionales del hospital encuestado sobre protocolos y derivaciones oportunas cuando una víctima de violación se presentaba en el hospital con esta problemática. A partir de entonces, se realizó el curso de capacitación. Una vez conformado el equipo, se presentó el proyecto de trabajo a la Dirección del hospital, con el aval de la Coordinación de equipos a nivel del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, junto

con la Dirección General de la Mujer. Esta tarea de inserción en la institución tuvo ciertas resistencias por parte de sectores desinformados, pero con capacidad de decisión. Con el tiempo y el diálogo se fueron zanjando estas resistencias, que determinaban barreras frente al cumplimiento de la tarea. Fue de mucha utilidad la constante presencia y apoyo del equipo de CECYM para entender estas resistencias y barreras, y a su vez, explicar el papel del equipo a las autoridades constituidas en la institución.

Entre las tareas intrainstitucionales, resultó importante el acompañamiento a la víctima.¹⁵ Se brindó acompañamiento, presencia física y apoyo psicológico a la persona agredida en su esfera más íntima. La vulnerabilidad por la agresión sufrida hace que este acompañamiento sea indispensable. El equipo designó a la o las personas que entablaron una relación de confianza con la agredida. En el caso del equipo del HGAIP, todas en algún momento pudimos hacerlo, pero es la trabajadora social quien posee herramientas más idóneas (llamadas telefónicas, recordatorio de citaciones para controles de medicación, laboratorio, articulaciones con redes sociales de contención, articulaciones con la fiscalía, policía, etc.).

Veamos ahora el análisis de las variables de la población asistida.

Estas mujeres llegaron hasta el hospital: por sus propios medios, solas o acompañadas por allegados, o acompañadas por las Brigadas Móviles de la Policía Federal; en este caso, siempre la víctima hizo la denuncia policial.

Edad

La edad promedio de las víctimas fue de 24 años, siendo el intervalo entre 13 y 80 años; este último caso elevó el promedio. La mediana de la edad fue 21 años, y la moda, 17 años. Se categorizó la población por grupos etarios. La mayor concentración de casos tuvo lugar en la categoría de 14 a 23 años.

Ingestión de alcohol o drogas

La categoría *no sabe* es muy importante. En ella juega un papel la ingestión de drogas por engaño. Las víctimas no recuerdan cómo ni dónde pasaron las últimas horas de su vida. Sospechan la violación por encontrar sus ropas desaliñadas o por despertar en un lugar desconocido. La escopolamina, conocida vulgarmente como «burun-danga», tiene un rápido efecto sobre el sistema nervioso central, provocando pérdida de la voluntad, somnolencia y náuseas. Se cree que esta droga es la utilizada en casos delictivos para anular la voluntad de la víctima. Además, pasado su efecto, hay amnesia del episodio.

Lesiones físicas

Diecisiete mujeres sufrieron lesiones físicas de leve a moderada o grave consecuencia. Representan el 24% del total de víctimas. Este dato también importa porque, a veces, los jueces entienden que si no hay lesiones físicas ostensibles, la mujer no ofreció resistencia, por lo tanto, no habría violencia. Este pensamiento tan lineal no es infrecuente. Justifica por qué hay tan pocos sujetos denunciados cumpliendo condena, y cómo se desalienta a la víctima a sostener la denuncia, porque se siente y es revictimizada. Preservar la vida es una manera de resistencia.

Administración de medicamentos

Se administraron 57 kits de medicación (81%). No se detectaron seroconversiones de VIH, hepatitis B ni embarazos. En un caso la víctima estaba embarazada previamente. Sin embargo, consintió en recibir la medicación completa. El embarazo concluyó en un aborto espontáneo, a las 14 semanas de gestación.

Muestras de fondo de saco vaginal y cérvix

Se realizaron 40 muestras (57%). El valor de estas muestras con fines diagnósticos acerca de los microorganismos que puedan colonizar los órganos genitales es relativo, ya que se asegura la prevención de ITS con la dación del kit. En realidad, el sentido profundo de la búsqueda de material biológico es inculpar al perpetrador, con la obtención de material a partir del cual se pueda investigar el ADN. La limitación de esta posibilidad por las normativas vigentes debería ser consensuada entre los equipos de salud y la Justicia, para obrar de manera que no se vuelva a reexaminar a la mujer.

Entrevistas psicológicas. Estrés postraumático

El seguimiento por psicología pudo llevarse a cabo en el 80% de las mujeres. Algunas continuaron con las respectivas terapias que ya estaban realizando. Otras comprendieron la necesidad de iniciar un tratamiento psicológico a partir del episodio. Las primeras herramientas terapéuticas fueron eficaces para el reconocimiento de esta disciplina por parte de las víctimas. No hay una sistematización acerca del estrés postraumático.

Se puede afirmar que todas las víctimas tuvieron alguno o varios síntomas: sueños recurrentes, depresión, temor, insomnio, crisis de llanto y otros. Se buscó un perfil que definiera un patrón psicológico de las víctimas, pero no se pudo describir, dada la amplia dispersión por clases sociales, edades, niveles de educación, considerándose que todas las mujeres pueden ser víctimas y están en riesgo.¹⁶

Conclusiones

La violación sexual afecta profundamente el bienestar psicosocial de las víctimas. El 31% de ellas padecerán trastornos por estrés posteriores al trauma en alguna etapa de su vida.¹⁷ El tratamiento psicológico puede durar entre 6 y 12 semanas, con recuperación de este malestar invalidante¹⁸ o no. Nos obliga a estar atentos observando la recuperación. Si hubiera indicios de la instalación en el estrés, lo conveniente es una terapia con apoyo psiquiátrico.

Como dice Alicia Stolquiner: «...la participación en un equipo interdisciplinario implica numerosas renuncias, la primera es la renuncia a considerar que el saber de la propia disciplina es suficiente para dar cuenta del problema. Reconocer su incompletud. Dejar los egos de lado no es fácil.

Por último, como conclusión de la experiencia de trabajar con estas mujeres, es imprescindible el compromiso real de quienes tienen la obligación de tomar decisiones en salud, discutir los proyectos de ley que amparen a las víctimas, darse cuenta de que la violencia en la sociedad posmoderna también aumenta el caudal de víctimas de violación. Cuando en los medios de difusión masivos se banaliza la sexualidad, es un compromiso ayudar a los más vulnerables a ejercer sus derechos. La

agenda política del Estado debe atender estos temas que desgarran a mujeres y familias, que son el pilar donde se construye ciudadanía».

La autora ha querido llamar la atención acerca de un

tema que afecta a la sociedad, hiriendo a las mujeres. Poner en práctica los conocimientos adquiridos significa trabajar en equipos interdisciplinarios. Ninguna disciplina por sí sola alcanza para abarcar la complejidad de la temática.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siicsalud.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

1. PAHO. Informe mundial sobre la violencia y la salud. Capítulo 6. La violencia sexual, 2001.
2. Chejter S. La voz tutelada. Violación y voyeurismo. 2da. ed. Biblioteca de CECYM, pág. 51, 1996.
3. Coleman K, Kaiza K y col. Homicides, firearm offences and intimate violence. 3rd edition, Povey D (Ed.), 2006/07.
4. Arlington VA. Rape in America: A report to the Nation: National Center for Victims of Crime and the Crime Victims Research and Treatment, 2007.
5. Luce H, Schrager S, Gilchrist V. Sexual assault of women. Am Fam Physician 81(4):489-95, 2010.
6. Stolkner A. La interdisciplina: entre la epistemología y las prácticas. Revista El campo psi 10(3), 1999.
7. Canido L, Casiró A. Boletín Científico AMM 11(52), 2006.
8. De Souza Minayo MC. Interdisciplinariedad y pensamiento complejo en el área de la salud. Salud Colectiva 4(1), 2008.
9. Bamberger JD, Waldo CR, Gerberding JL, Katz MH. Postexposure prophylaxis for human immunodeficiency virus infection following sexual assault. Am J Med 106(3):323-6, 1999.
10. Lo esencial de la tecnología anticonceptiva. Manual para personal clínico. Programa de información en población, Johns Hopkins Editor de Population Reports 1999.
11. Chejter S y col. Violaciones. Aportes para la intervención desde el sistema público de salud. Ed. CECYM, Population Council, Buenos Aires, 2005.
12. Scagliotti, G. Violaciones sexuales: controversias en la asistencia. Rev. Controversias en Obstetricia y Ginecología 2(1):4-8, 2008.
13. Jornadas CECYM y CEDES, Buenos Aires, 2007. en: Investigaciones CECYM disponible en: www.cecym.org.ar.
14. Scagliotti G, Díaz ML, Mosquera M y Beguiristain V. Epidemiología de víctimas de delitos contra la integridad sexual. XXVII Congreso Internacional de Obstetricia y Ginecología. Buenos Aires, agosto 2009.
15. Linden JA. Sexual assault. Emerg Med Clin North Am 17(3):685-97, VII, 1999.
16. Del Río N. Perfil psicológico de víctimas de violación en el Hospital «Dr. I. Pirovano». Jornadas Científicas HGAIP 2008.
17. Carbonell CG, Carvajal CA. El trastorno por estrés postraumático: una consecuencia de los asaltos. Rev Méd Chile 132: 839-844, 2004.
18. Publicación de NIH. Núm. STR 08-6388. Modificado junio 2008.

Acanthamoeba spp.: ecoepidemiología, biología, ultraestructura, patogénesis y diagnóstico en el hombre

Acanthamoeba: ecoepidemiology, biology, ultrastructure, pathogenesis and diagnosis in humans



Sixto Raúl Costamagna, Columnista Experto de SIIC
Doctor en Bioquímica. Profesor Asociado, Cátedra de Parasitología Clínica. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina

Abstract

This study presents findings on the protozoan Acanthamoeba in relation to its morphology, laboratory diagnosis, pathology in man, ecoepidemiological aspects and resistance to chlorine. Acanthamoeba was isolated from household water tanks (28.6%), from indoor swimming pools (71%), from the totality of samples collected from the Arroyo Napostá which crosses Bahía Blanca city, Argentina, whereas it was not detected in tap water. It was also isolated from a keratitis patient for the first time in Bahía Blanca. As to chlorine cysticidal action, growth was inhibited only after a 3 hour-exposure to 60 ppm chlorine. No further isolation of Acanthamoeba was performed in other biological samples. The ultrastructure of regional strains of Acanthamoeba was documented and molecular typification of a strain isolated from a keratitis patient was carried out. Although keratitis is a pathology of low prevalence, its ethiological diagnosis is low cost and easily executed, thus it is justified to rapidly and opportunely isolate Acanthamoeba from patients with this pathology. Direct observation sensitivity by optical microscopy reached 11.43% with respect to cultures. A list of recommendations was also prepared for contact lens wearers.

Key words: Acanthamoeba, keratitis, free living amoeba, protozoa



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

Introducción

Los protozoos pertenecientes al género *Acanthamoeba* son amebas que pueden cumplir su ciclo completamente en la naturaleza, en forma libre (de allí su nombre de amebas de vida libre [AVL]), aunque también tienen capacidad para adaptarse, bajo determinadas circunstancias, a la vida parasitaria, produciendo enfermedades en hombres y animales (especies anfitriónicas). Son de amplia distribución ambiental.

En 1913 Pushkarew¹ aisló *Amoeba polyphagus* del polvo ambiental, la que en 1967, Page reclasifica como

Resumen

En el presente trabajo presentamos nuestros estudios referidos al protozoo *Acanthamoeba*, desde lo morfológico, diagnóstico de laboratorio, patología en el ser humano, aspectos ecoepidemiológicos y resistencia al cloro. Se aisló *Acanthamoeba* en el 28.6% de los tanques domiciliarios de agua, en el 71% de piscinas cubiertas, en la totalidad de las muestras del arroyo Napostá, que cruza la ciudad de Bahía Blanca, y no fue detectada en el agua de red. Con referencia a la acción quística del cloro, se logró inhibir el crecimiento a las 3 horas de exposición en 60 ppm de cloro. Realizamos el primer aislamiento de un paciente con queratitis, en Bahía Blanca. Hasta el momento no aislamos *Acanthamoeba* de otras muestras biológicas. Con referencia a los aspectos morfológicos, documentamos la ultraestructura de las cepas regionales de *Acanthamoeba* y realizamos la tipificación molecular de la cepa aislada del paciente con queratitis, una afección que, si bien es de baja prevalencia y su diagnóstico etiológico es de fácil ejecución y bajo costo, no justifica no realizar el estudio oportuno y rápidamente. La sensibilidad de la observación directa por microscopía óptica fue de 11.43%, comparada con los cultivos. Finalmente efectuamos un listado de recomendaciones para usuarios de lentes de contacto.

Palabras clave: *Acanthamoeba*, queratitis, amebas de vida libre, protozoos

Acanthamoeba polyphaga.² Castellani, en 1930,³ descubre otra ameba en un cultivo de *Cryptococcus parvulus*, la que fue ubicada en el género *Hartmanella* con el nombre de *Hartmanella castellanii*.

Un año después, Volkonsky⁴ crea el género *Acanthamoeba*, que agrupa amebas con quistes de doble pared, una interna y lisa y otra externa y rugosa, y husos notables en la mitosis.

Durante los años siguientes varios autores discutieron sobre cuáles eran los criterios más confiables para la identificación genérica.⁵⁻⁷ En 1967,^{2,8} Page publica los resultados obtenidos del estudio de varias cepas de *Acanthamoeba*, y concluye que la presencia de acantópodos y la morfología del quiste son criterios suficientes para determinar el género.

Los trofozoítos de *Acanthamoeba* presentan, según nuestras mediciones, un tamaño entre 7.5 µm y 40 µm. Al microscopio óptico, se puede observar la emisión de acantópodos (proyecciones citoplasmáticas espinosas),

Recepción: 15/6/2010 - Aprobación: 21/7/2010

Primera edición, www.siiic.com: 22/8/2010

Enviar correspondencia a: Sixto Raúl Costamagna, Universidad Nacional del Sur, 8000, Bahía Blanca, Argentina
rcostama2001@yahoo.com.ar

seudópodos, un núcleo refringente y vacuolas de exclusión de agua.

El quiste varía entre 5 µm y 20 µm de diámetro. Está rodeado por una doble pared: una externa, que puede ser ondulada o lisa (exoquiste), y otra más interna (endoquiste), que puede tener forma estrellada, poliédrica o esférica. Estas paredes se fusionan en determinadas zonas formando los ostiolos, que representan la puerta de salida del trofozoito, cuando las condiciones medioambientales y nutricionales aseguran subsistencia y reproducción para el trofozoito⁹⁻¹¹ (Figura 1).

Sobre la base del tamaño y la morfología de los quistes, Pussard y Pons, en 1977,¹² implementaron un sistema de clasificación grupal de las especies pertenecientes al género *Acanthamoeba*. El Grupo I está caracterizado por quistes grandes (> 18 µm) con endoquiste estrellado y ectoquiste esférico; el Grupo II, presenta quistes más pequeños (< 18 µm), endoquiste poligonal y ectoquiste arrugado, y el Grupo III, con quistes de menor tamaño (< 18 µm), se caracteriza por un endoquiste redondo o suavemente angular y un ectoquiste ligeramente arrugado.

Si bien continúan vigentes, todos estos criterios de clasificación morfológica están siendo reemplazados por métodos de biología molecular y, sobre la base de técnicas de amplificación y secuenciación del material genético de las especies de *Acanthamoeba*, se implementó una nueva división en genotipos. En la actualidad este género se divide en 15 genotipos diferentes, denominados T1 a T15. Muchos autores consideran esta nomenclatura más acertada que la identificación de especie, y la utilizan como criterio de tipificación.¹³⁻¹⁵

El potencial patogénico de este género se descubrió recién en 1958,¹⁶ cuando Culbertson realizaba ensayos con la vacuna de la poliomielitis y halló una contaminación en sus cultivos que producía efectos citopáticos sobre las células. La inoculación del sobrenadante de los cultivos contaminados en monos y ratones condujo a la muerte de los animales por encefalitis. Se observaron tanto trofozoítos como quistes de amebas en estos cultivos, que posteriormente fueron identificados como pertenecientes al género *Acanthamoeba*, la especie fue denominada *A. culbertsonii*.¹⁷ Este descubrimiento reveló la posibilidad de que estas amebas pudieran comportarse como patógenas para el hombre y despertó el interés en su estudio.

Acanthamoeba spp. puede afectar a personas inmunodeprimidas produciendo encefalitis granulomatosa amebiana (EGA)¹⁸, la cual muchas veces se puede confundir con meningitis viral, ya que el líquido cefalorraquídeo (LCR) es bacteriológicamente estéril.¹⁹⁻²¹ En estos pacientes puede ocasionar también cuadros de sinusitis²² o cutáneos (acanthamoebosis cutánea),²³ que pueden representar la vía de entrada de la ameba al hospedero, o ser manifestaciones de una infección diseminada. En ambos casos es importante su diagnóstico certero y urgente, para prevenir la rápida afección del sistema nervioso central.²⁰

El sistema inmunitario del ser humano dispone de varias herramientas para defenderse de estos agentes infecciosos: en primer lugar, un alto porcentaje de la población, aproximadamente 87%, tiene anticuerpos contra *Acanthamoeba* con un título elevado.²⁴ Se cree que, debido a su amplia distribución ambiental, todas las personas están expuestas a estas amebas, con la consiguiente producción de anticuerpos. La inmunidad celular sería suficientemente efectiva para su eliminación del organismo, y los macrófagos, capaces de fagocitarlas y digerirlas. Por otra parte, *Acanthamoeba* activa el complemento de forma alternativa, sin necesidad de la presencia de anticuerpos,

ésta es otra vía de eliminación. Sin embargo, existen tejidos donde esa protección es insuficiente, como ocurre en la córnea, en la que el sistema inmunitario está limitado.¹⁵

En el individuo inmunocompetente, el único tejido que hasta el momento fue encontrado infectado por *Acanthamoeba* es la córnea, donde produce queratitis amebiana (QA). Esta afección se caracteriza por ser extremadamente dolorosa, con ulceración del epitelio corneal y compromiso importante de la visión. Para que la infección se produzca es necesario que en la córnea existan microlesiones, como las que se pueden generar por el uso de lentes de contacto, lo que representa su principal factor de riesgo,²⁵ al igual que profesiones como la de albañil, soldador, jardinero, desempeñadas sin la debida protección ocular.

En 1972²⁶ se registró el primer caso confirmado de encefalitis granulomatosa amebiana (EGA); el primer caso de QA fue documentado por Nagington en 1974,²⁷ y desde entonces se ha incrementado el número de casos, paralelamente al aumento de usuarios de lentes de contacto.²⁵

En la Argentina no existen registros de EGA causada por *Acanthamoeba* y sólo encontramos un total de 26 casos de QA publicados: 16 en Mendoza,²⁸ 5 en Santa Fe,²⁹ 2 en Bahía Blanca^{30,31} y 3 en el resto de la provincia de Buenos Aires.³²⁻³⁴

En el mundo, la mayoría de los casos de infección del SNC son diagnosticados *post mortem*, y muchas veces ni siquiera se logra el diagnóstico diferencial. Esto se debe principalmente al desconocimiento de estos protozoos como agentes de encefalitis letal.²¹

Para las infecciones oculares, si bien en distintos puntos del país existen profesionales familiarizados con este tipo de lesiones, la mayoría de las veces los casos llegan a su consulta con mucho tiempo de evolución, en virtud de haber sido diagnosticados primariamente en forma errónea, y por lo tanto, con pocas probabilidades de recuperación.

Los CDC de los Estados Unidos declararon las infecciones causadas por AVL como enfermedades de registro obligatorio, ya que las consideran enfermedades emergentes, dado que su blanco principal son los pacientes inmunodeprimidos, población que ha crecido significativamente en las últimas décadas.

El diagnóstico oportuno de estas infecciones es necesario para la instauración inmediata del tratamiento, ya que en los casos de EGA se puede salvar la vida del paciente, y en las QA, evitar la pérdida de la visión.

Acanthamoeba forma quistes que son extremadamente resistentes a la desecación, cambios de temperatura, agentes químicos utilizados en el tratamiento de las aguas de consumo e incorporados en los líquidos de lavado de las lentes de contacto, como también son difíciles de eliminar aun con las biguanidas utilizadas para el tratamiento de la QA. Esta resistencia puede deberse a la doble pared que lo recubre, aislando al parásito del medio exterior, formada por un exoquiste proteico y un endoquiste constituido por celulosa y lipoproteínas.^{35,36}

Los quistes de *Acanthamoeba* son muy resistentes a las bajas temperaturas y a la desecación, llegan a conservar su viabilidad por más de 20 años a 4°C.^{37,38} Las temperaturas superiores a 60°C, durante 10 minutos, eliminan tanto los quistes como los trofozoítos.¹⁵

Al investigar la efectividad de las distintas soluciones salinas, desinfectantes y limpiadoras de lentes de contacto comercializadas, Brandt y col.³⁹ demostraron que ninguna podía eliminar quistes de *Acanthamoeba* en menos de 6 horas de exposición, tiempo que es mucho mayor que el

sugerido por los fabricantes como suficiente para poder reutilizar las lentes. Además, las soluciones más efectivas en la eliminación de los quistes fueron las que poseían H_2O_2 como desinfectante.^{39,40}

El cloro es el agente más común utilizado en el tratamiento de las aguas de consumo y recreación, no obstante, los quistes de *Acanthamoeba* son muy resistentes a su acción. De Jonckheere⁴¹ documentó que las especies patógenas son más resistentes que las cepas ambientales. En sus ensayos, la cepa patógena resistió 40 ppm de cloro por 24 horas conservando su viabilidad, mientras que la cepa ambiental toleró 8 ppm por 24 horas y sus quistes fueron eliminados por exposición a 16 ppm de cloro por sólo una hora.

El objetivo de este trabajo fue presentar nuestros resultados sobre investigaciones relacionadas con *Acanthamoeba*, su prevalencia en piletas de natación y medio ambiente, casos clínicos, resistencia al cloro y morfología por microscopía óptica y electrónica, con el objeto de alertar a los profesionales de la salud sobre las enfermedades que produce, las técnicas de cultivo y aislamiento, y los diferentes métodos aplicables para su identificación en los laboratorios de análisis clínicos.

Materiales y métodos

Las técnicas para aislamiento y cultivo de *Acanthamoeba* y otras AVL fueron publicadas por Page en 1976,⁴² y aún hoy representan la metodología de elección por su bajo costo y sencillez, tanto para muestras ambientales como biológicas, ya que se pueden implementar en cualquier laboratorio de análisis clínicos, aun de baja complejidad.

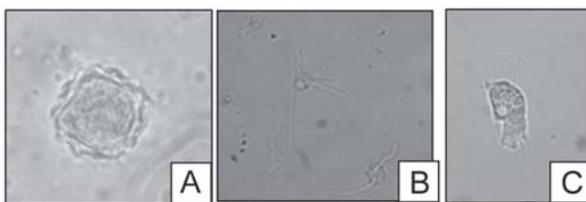


Figura 1. Quistes de *Acanthamoeba* spp. sin colorear a 100X (A) y trofozoítos

Cultivo

Para el aislamiento de *Acanthamoeba* se utilizó agar no nutritivo (ANN), en placas de Petri, 1.5% en solución salina de Page, esterilizado en autoclave a 121°C durante 15 min. Sobre el ANN solidificado y a temperatura ambiente se agregaron 500 μ l de una suspensión de *Escherichia coli* en solución de Page y sobre éstas se colocó la muestra a analizar. Debido a que *Acanthamoeba* y otras AVL son ubicuas, para evitar contaminaciones es de extrema importancia realizar la toma de muestra, la siembra y los pasos posteriores en condiciones de esterilidad, en ambientes cerrados y sin circulación de aire.

Una vez realizada la siembra, las placas fueron incubadas en estufa a 37°C. Para detectar desarrollo se observó, a partir de transcurridas 48 h al microscopio óptico, entre porta y cubreobjetos, diariamente durante los primeros 7 días, y cada 48 h en la semana posterior. De no existir desarrollo, la placa se descarta como negativa a los 15 días de incubación.

Para diferenciar el género *Acanthamoeba* de *Naegleria* (otra AVL que suele estar presente en el agua de climas cálidos) y debido a su similitud morfológica al microscopio óptico, a las 48 h realizamos la prueba de transformación amebo-flegelar. Para ello, partimos del cultivo de la cepa aislada en ANN, a la que se le agregan 3 ml de agua destilada estéril a temperatura ambiente, se incubó en estufa

a 37°C y se observó, entre porta y cubreobjetos, a las 2, 4 y 6 h; si se visualizaban trofozoítos flagelados, móviles, la especie aislada hubiese correspondido al género *Naegleria*, si los trofozoítos conservan su forma ameboide pertenecerían al género *Acanthamoeba*⁴³ ya que, como se expuso más arriba, el este género posee características morfológicas propias que permiten su identificación.

Tipos de muestras estudiadas

Ambientales. Se trabajó con agua de diferentes sitios de la ciudad de Bahía Blanca colectadas en envases estériles: del arroyo Napostá, que cruza toda la ciudad (n = 9); de piscinas cubiertas (7 piscinas, de las cuales se tomaron 4 muestras de cada una: del fondo, de superficie, de raspado de pared y otra para análisis bacteriológico, por estación climática; n total = 84 muestras), y de consumo (n = 14 de tanques y n = 12 de agua de grifo); en el laboratorio se dejaron reposar entre 18 y 24 h. Transcurrido ese período se descartó parte del sobrenadante reteniendo un volumen aproximado de 40 ml; este remanente se centrifugó en tubos plásticos con tapa estériles, durante 10 min a 2 000 rpm, utilizándose para sembrar en ANN 100 μ l del sedimento.

Biológicas. Se estudiaron 109 muestras de pacientes: contenido vaginal (n = 7), exudado uretral (n = 2), LCR (n = 2), esputo (n = 4), aspirados bronquiales (n = 13), biopsias (n = 14), secreciones oculares (n = 6) y otros líquidos de punción (n = 61). Entre 2007 y 2009 estudiamos 4 biopsias de córnea.

Otras. Diferentes soluciones desinfectantes de uso habitual en laboratorio y quirófano: alcohol, solución de yodo y jabón de mano (n = 13).

En todas las muestras, y previo al cultivo, se realizó la observación directa, en fresco, al microscopio óptico, para la búsqueda de quistes y trofozoítos sin colorear, y también utilizando como colorante de contraste tinta china negra.

Para la identificación molecular, en el caso de biopsia de córnea, utilizamos la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con los primers JDP1 y JDP2, específicos para este género, los cuales amplifican una región del ADN ribosomal (18S rADN).¹⁴

Para evaluar la sensibilidad del cultivo frente al examen en fresco, se obtuvieron quistes de *Acanthamoeba* de un cultivo en medio MYAS, y se concentraron por centrifugación. Se realizaron recuentos en cámara hasta obtener una suspensión de 2.4×10^5 quistes/ml. Posteriormente se realizaron diluciones seriadas hasta una concentración de 2.4×10^{-2} . Sobre estas diluciones se realizaron = observación directa sin colorear y con tinta china (partes iguales de suspensión de quistes y tinta china) al microscopio óptico.

Resistencia al cloro

Con la finalidad de determinar el comportamiento de las cepas aisladas, evaluamos la resistencia de los quistes de *Acanthamoeba* a diferentes concentraciones de cloro comercial. Se comparó una cepa patógena (aislada por nosotros de un paciente con queratitis acanthamoebiana) con una cepa aislada de una muestra de agua de una piscina cubierta.

Se prepararon diluciones de cloro comercial (24, 36, 48 y 60 ppm) en agua desionizada estéril y se agregaron 1.3×10^5 quistes/ml de ambos aislamientos (córnea y piscina) mantenidos en medio MYAS. A los 30 min y hasta las 48 h se tomaron alícuotas y se les agregó un cristal de

tiosulfato de sodio para detener la acción del cloro. Estos tubos se centrifugaron 15 min a 2 000 rpm y se descartó el sobrenadante. Los pellets se sembraron en ANN como se describió precedentemente. Se evaluó la capacidad de desarrollo a partir de las 48 h de incubación. Las muestras fueron consideradas negativas cuando no hubo crecimiento después de 15 días de incubación. Las concentraciones de cloro en las que no se registró desarrollo se consideraron con actividad quisticida positiva.

Microscopía electrónica

Para microscopía electrónica de transmisión (TEM), 20 ml de cultivo de *Acanthamoeba* en medio MYAS centrifugado a 2 000 rpm 15 min y luego de descartar el sobrenadante, se fijó con glutaraldeído 2% en solución de Page. Posteriormente, a 4°C, se efectuó la postfixación con OsO₄ 1%. A continuación se lavó con Page y luego con *buffer* maleato, y se colocó en solución de acetato de uranilo 0.5% en *buffer* maleato. Posteriormente se deshidrató con etanol 25, 50 y 75%. Se dejó 24 horas a 4°C y luego se finalizó con deshidratación en etanol al 100%. El pellet final fue incluido en resina Spurr. Los cortes ultrafinos se contrastaron con acetato de uranilo y citrato de plomo. Las observaciones fueron realizadas utilizando microscopio electrónico de transmisión JEOL 100 CXII a 80 KV. Las micrografías fueron tomadas con SO-163 Kodak electrón Image-film.^{44,45}

Resultados

Piscinas cubiertas. En 5 de las 7 piscinas estudiadas aislamos este protozoo (71%) en al menos, una época del año. De las 84 muestras de agua colectadas en dichas piscinas, en el 26% se aisló *Acanthamoeba*. Para estas muestras todas las observaciones directas realizadas fueron negativas^{46,47} (Figura 2).

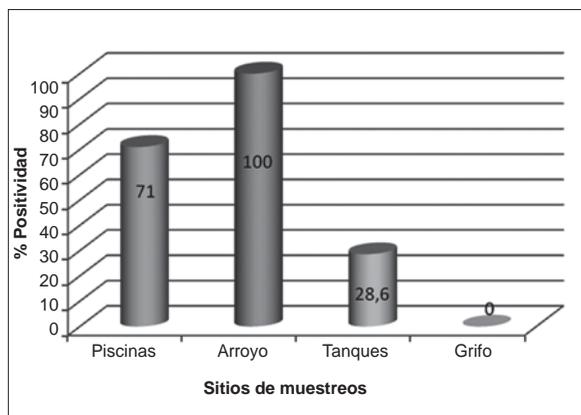


Figura 2. Porcentaje de muestras positivas para *Acanthamoeba* según sitios de muestreo, Bahía Blanca, 2009.

Arroyo Napostá. en el 100% de las muestras se aisló *Acanthamoeba*, la observación directa fue positiva sólo en el 44% de ellas^{47,48} (Figura 2).

Agua de consumo. Se aisló *Acanthamoeba* en el 28.6% de los tanques domiciliarios de agua para consumo,^{47,48} mientras que en las muestras tomadas de grifos conectados en forma directa a la red de distribución de agua potable, sin pasar por el tanque intermedio, no se identificó presencia del protozoo (Figura 2).

Con referencia a los grupos hallados, según la clasificación de Pussard y Pons,¹² en las piscinas encontramos: 15 aislamientos pertenecientes al Grupo II y 7 al Grupo III. Para aguas del arroyo Napostá: 2 cepas del Grupo II y 7 del Grupo III, mientras que para las muestras de tanques do-

miliarios, 2 muestras correspondieron al Grupo II y otras 2 al Grupo III.

Muestras biológicas

Biopsias de córnea: solo una resultó positiva para *Acanthamoeba*, correspondiente a un paciente con queratitis. Se trató del primer caso confirmado por diagnóstico etiológico en Bahía Blanca, con aislamiento del parásito y tipificación molecular.³⁰

Todas las otras muestras biológicas (LCR, contenido vaginal, etc.) que se analizaron hasta la fecha arrojaron resultado negativo para *Acanthamoeba*.

Sensibilidad de las observaciones directas y los cultivos

Los cultivos en ANN resultaron positivos hasta la concentración de 2.4×10^1 quistes/ml. A las concentraciones de 2.4 a 2.4×10^{-2} quistes/ml los cultivos resultaron negativos.

La observación directa en fresco (sin teñir) resultó positiva hasta una concentración de 2.4×10^3 quistes/ml. Si bien el agregado de tinta china a la suspensión no aumentó la sensibilidad, facilitó la detección de los quistes, disminuyendo, significativamente, el tiempo de observación microscópica. El agregado de tinta a la suspensión resulta en una tinción negativa de la muestra, observándose los quistes refringentes, sin teñir, sobre un fondo negro (Figura 3).

Al comparar los resultados obtenidos en los exámenes

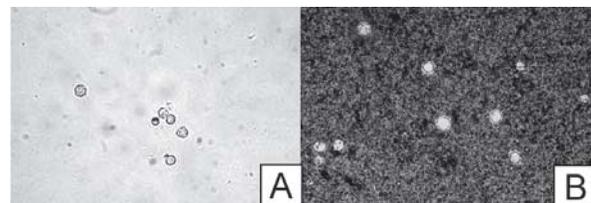


Figura 3: Quistes de *Acanthamoeba* sp. sin colorear (A) y coloreados con tinta china (B). Aumento: 40X.

directos realizados, encontramos que la sensibilidad de la observación directa por microscopía óptica fue de 11.43%, frente a los cultivos positivos.

Los resultados referidos a la acción quisticida del cloro, mostraron, en la cepa aislada de piscina, que las concentraciones de 24, 36 y 48 ppm no lograron inhibir el crecimiento dentro de las 24 horas de observación, mientras que con 60 ppm la actividad acanthamoebicida se evidenció a partir de las 3 horas de exposición.

Para la cepa aislada de la biopsia de córnea, con 24 y 36 ppm se observó desarrollo hasta las 6 horas de exposición, mientras que con 48 y 60 ppm hasta las 3 horas (Figura 4).

TEM. Los quistes y trofozoitos de *Acanthamoeba* presentaron citoplasma con numerosas mitocondrias, vacuolas de exclusión de agua, vacuolas digestivas de contenido amorfo, gotas de aspecto lipídico y núcleo único con nucléolo central; complejo de Golgi y retículo endoplasmático bien visibles. En los trofozoitos se visualizaron numerosos acantópodos; por debajo de la membrana plasmática se observó una zona citoplasmática hialina: el ectoplasma. Las vacuolas de exclusión de agua estaban distribuidas por todo el citoplasma, rodeadas por mitocondrias alargadas o esféricas, en la mayoría de los casos. Los quistes maduros estaban rodeados de un exoquiste, separado del endoquiste por un espacio, excepto en los ostiolos, donde las membranas se unían. El citoplasma se observó denso (deshidratado) con mitocondrias y algunos autofagosomas. El estudio de la ultraestructura de *Acanthamoeba*, la ubicación de las

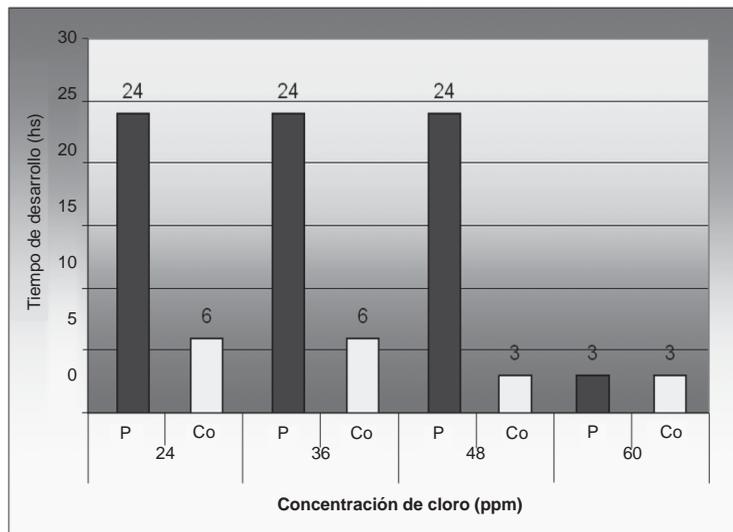


Figura 4: Comparación de la acción acanthamoebicida (quistes) del cloro, expresado en ppm, respecto del tiempo de desarrollo (en horas) para dos cepas de *Acanthamoeba* de diferentes aislamientos (P: piscina; Co: córnea).

mitocondrias y la organización de la pared quística ayudarían a comprender mejor su resistencia en el medio (Figura 5).

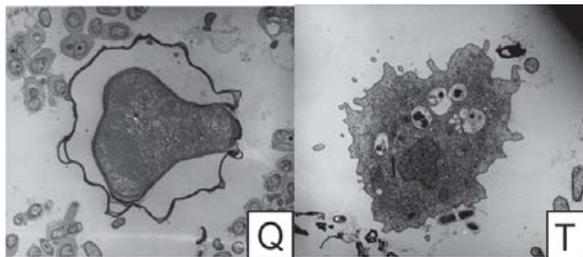


Figura 5: Quiste (Q) y trofozoito (T) de *Acanthamoeba* al microscopio electrónico de transmisión (TEM): 5000 aumentos.

Conclusiones

De lo expuesto, y con referencia al método de aislamiento para confirmación parasitológica, verificamos que los cultivos son 88.57% más sensibles que las observaciones directas, y que su realización es la mejor metodología para diagnosticar contaminaciones o infecciones por *Acanthamoeba*. La coloración de contraste con tinta china, si bien no aumenta la sensibilidad del método directo, disminuye significativamente el tiempo de observación y facilita la detección de formas quísticas, no así para formas activas de trofozoito, sobre las que el colorante no actúa.

El haber demostrado la presencia de *Acanthamoeba* en el 28.6% de los tanques domiciliarios de agua de consumo (en las muestras de agua de grifos conectados directamente a la red de agua potable, sin pasar por el tanque intermediario, no se detectó este protozoo), estaría indicando falta de higiene de los depósitos de agua, o bien que están expuestos a la intemperie, sin la tapa correspondiente. De esto surge la importancia de la limpieza periódica de los mencionados reservorios domésticos de agua para consumo y de que conserven la tapa en condiciones. Asimismo, de ello también surge la necesidad de no recomendar la utilización de agua para la limpieza de las lentes de contacto.

Con referencia a la acción quística del cloro, la especie de *Acanthamoeba* patógena (aislada del paciente con queratitis) mostró mayor sensibilidad a la acción del cloro que la especie aislada de piscina. En ambos casos, para obtener efecto amebicida fueron necesarias concentraciones de cloro muy superiores a

las permitidas en el tratamiento del agua de red (hasta 0.2 ppm) y de recreación (hasta 2 ppm), por lo cual el tratamiento con cloro no resulta útil, en forma directa, para su prevención y control, lo que ratifica los hallazgos de De Jonckheere;⁴¹ pese a que en nuestro caso, la cepa ambiental resultó ser más resistente frente al cloro que la patógena. Al ser el agua una de las principales fuentes de diseminación de estos quistes y dada su extrema resistencia a la cloración, se recomienda la limpieza periódica de los reservorios de agua (tanques, piscinas, etc.), así como una buena calidad microbiológica, ya que la presencia de bacterias favorece el desenquistamiento de *Acanthamoeba*.

Las microfotografías mostradas confirman los resultados de Bowers y Korn,^{10,11} que demuestran que la ultraestructura de los trofozoitos de *Acanthamoeba* no difiere significativamente de la de otras células eucariotas. Además, observar las características estructurales del quiste ayuda a comprender su comportamiento, ya que su doble pared nos explicaría su resistencia en el ambiente. La formación de quistes frente a situaciones de crecimiento adversas como estrategia de supervivencia es compartida con otros protozoos, lo que le permite resistir ambientes hostiles y conservar su capacidad infectiva. El conocimiento de la ultraestructura de *Acanthamoeba*, la ubicación de las mitocondrias y la organización de la pared quística, ayudarían a comprender mejor su comportamiento. La ausencia, hasta el momento, de *Acanthamoeba* en otras muestras biológicas sustenta la posibilidad de que solamente produzca las enfermedades señaladas.

Medidas preventivas para queratitis por *Acanthamoeba*

Manipular las lentes de contacto (LC) con las manos limpias y secas. Lavar las LC y su estuche diariamente con soluciones adecuadas a tal fin, respetando las indicaciones del oftalmólogo. Los líquidos de lavado deben conservarse en su envase original, cerrados y al reparo de corrientes de aire. Debe recordarse que los líquidos de lavado comerciales contienen sustancias que dificultan que estos protozoos puedan sobrevivir. En caso de no tener el líquido de lavado comercial, excepcionalmente las LC o los envases, pueden lavarse con agua de red previamente hervida 2 a 3 minutos. En lo posible, no practicar deportes acuáticos ni baños de inmersión con las lentes puestas. En caso de hacerlo, limpiarlas inmediatamente de manera adecuada. No usar las LC por periodos prolongados y respetar las indicaciones del contactólogo. Ante cualquier molestia o lesión interrumpir el uso de las lentes y consultar a un oftalmólogo. Para el caso de soldadores, jardineros u otras profesiones susceptibles de sufrir daños en el ojo, en caso de lesión no lavarse los ojos con agua de la canilla, acequias o ríos: concurrir al oftalmólogo. Recordar que *Acanthamoeba* vive en el medio ambiente (aguas, tierra, polvo en suspensión, etc.) y por ello se la llama ameba de vida libre, y que ocasionalmente "parasitan" (aproximadamente sólo ocho especies serían las peligrosas y solamente bajo determinadas circunstancias). Los quistes son muy resistentes al cloro, razón por la cual pueden sobrevivir en agua de consumo y de piscinas. Se necesitan altas concentraciones de cloro para

matarlos. Son muy resistentes en el medio ambiente (hasta 24 años en heladera) en forma de quiste. Si se hace uso

de natatorios, controlar que estén limpios, que el agua no esté turbia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siiisalud.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. Pushkarew BM. Über die Verbreitung der Süßwasser protozoen durch die Luft. Arch Protistent 23:323-362, 1913.
2. Page FC. Re-definition of the genus Acanthamoeba with descriptions of three species. J Protozool 14:709-724, 1967.
3. Castellani A. An amoeba found in culture of yeast: preliminary note. J Trop Med Hyg 33:160, 1930.
4. Volkonsky M. Hartmannella castellanii Douglas, et classification des hartmannelles. Arch Zool Exp Gen 72:317-339, 1931.
5. Singh BN. Nuclear division in nine species of small free living amoebae and its bearing on the classification of the order Amoebida. Phil Trans R Soc Lond [Biol] 236:405-461, 1950.
6. Singh BN, Das SR. Studies on pathogenic and nonpathogenic small free-living amoebae and the bearing of nuclear division on the classification of the order Amoebida. Philos Trans R Soc Lond [Biol] 259:435-476, 1970.
7. Pussard M. Le genere Acanthamoeba Volkonsky 1931 (Hartmannellidae-Amoebida). Protistologica 8:71-93, 1966.
8. Page FC. Taxonomic criteria for limax amoebae, with descriptions of 3 new species of Hartmannella and 3 of Vahlkampfia. J Protozool 14:499-521, 1967.
9. Byers TJ. Growth, reproduction, and differentiation in Acanthamoeba. Int Rev Cytol 61:283-338, 1979.
10. Bowers B, Korn ED. The fine structure of Acanthamoeba castellanii. I. The trophozoite. J Cell Biol 39:95-111, 1968.
11. Bowers B, Korn ED. The fine structure of Acanthamoeba castellanii (Neff strain). II. Encystment. J Cell Biol 41:786-805, 1969.
12. Pussard M, Pons R. Morphologies de la paroi kystique et taxonomie du genre Acanthamoeba (Protozoa, Amoebida). Protistologica 13:557-610, 1977.
13. Stothard DR, Schroeder-Diedrich JM, Awwad MH y col. The evolutionary history of the genus Acanthamoeba and the identification of eight new 18s rRNA gene sequence types. J Euk Microbiol 45:45-54, 1998.
14. Schroeder JM, Booton GC, Hay J y col. Use of subgenic 18S ribosomal DNA PCR and sequencing for genus and genotype identification of Acanthamoebae from humans with keratitis and from sewage sludge. J Clin Microbiol 39:1903-11, 2001.
15. Khan NA. Acanthamoeba: biology and pathogenesis. Caister Academic Press, Norfolk, UK. ISBN:978-1-904455-43-1, 2009.
16. Culbertson CG, Smith JW, Miner JR. Acanthamoeba observation on animal pathogenicity. Science 127:1506, 1958.
17. Culbertson CG, Smith JW, Cohen HK, Miner JR. Experimental infection of mice and monkeys by Acanthamoeba. Am J Pathol 35:185-197, 1959.
18. Scaglia M. Human pathology caused by free-living amoebae. Ann Ist Super Sanita 33(4):551-66, 1997.
19. Khan NA. Acanthamoeba: biology and increasing importance in human health. FEMS

- Microbiol Rev 30:564-95, 2006.
20. Marciano-Cabral F, Cabral G. Acanthamoeba spp. as agents of disease in humans. Clin Microbiol Rev 16(2):273-307, 2003.
21. Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. Pathogenic and opportunistic free-living amoeba: Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, Naegleria fowleri and Sappinia diploidea. FEMS Immunol Med Microbiol 50:1-26, 2007.
22. Dunand VA, Hammer SM, Rossi R y col. Parasitic sinusitis and otitis in patients infected with human immunodeficiency virus: report of five cases and review. Clin Infect Dis 25:267-272, 1997.
23. Helton J, Loveless M, White CR. Cutaneous Acanthamoeba infection associated with leukocytoclastic vasculitis in an AIDS patient. Am J Dermatopathol 15:146-149, 1993.
24. Brindley N, Matin A, Khan NA. Acanthamoeba castellanii: High antibody prevalence in racially and ethnically diverse populations. Exp Parasitol 121(3):254-256, 2009.
25. Niederkorn JY, Alizadeh A, Leher H, McCulley JP. The pathogenesis of Acanthamoeba keratitis. Microbes and Infection 437-43, 1999.
26. Jager BV, Stamm WP. Brain abscesses caused by free living amoeba probably of the genus Hartmannella in a patient with Hodgkin's disease. Lancet II:1343-1345, 1972.
27. Nagington J, Watson PG, Playfair TJ y col. Amoebic infections of the eye. Lancet II:1537-1540, 1974.
28. Lucchesi O, Santos G, Tonelli R, Jercic Lara M, Carrizo LC, Salomón MC. Presencia de Acanthamoeba en muestras ambientales de Mendoza. Identificación por caracterización morfológica y confirmación por técnica de PCR. Jornadas de Investigación 2010. Universidad Nacional de Cuyo. Disponible en: fcm.uncu.edu.ar/jornadas2010/index.php/articulos/view/97.
29. Nardin ME, Nagel AA, Escobar A, Méndez E. Queratitis por Acanthamoeba sp.: Nuestra experiencia. VIII Congreso Argentino de Protozoología y Enfermedades Parasitarias. Rev Méd Rosario (Supl.1)74:38-37, 2008.
30. Gertiser ML, Giagante E, Sgattioni E y col. Queratitis por Acanthamoeba sp.: primer caso confirmado por aislamiento y tipificación molecular, en Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires, Argentina. Rev Argent Microbiol 40(2), en prensa, 2010.
31. Bermúdez G. Una ameba le comió la córnea: Una mujer lavó una lente de contacto con agua de la canilla y un parásito le infectó el ojo. La Nueva Provincia. 7/4/2010. Disponible en: www.lanueva.com/archivo/nota/c58313ded7/6/58009.html.
32. Latapie LB, Cremona G, Carrasco MA y col. Queratitis inflamatoria por Acanthamoeba spp. Análisis estructural por microscopia electrónica de transmisión. Parasitol Latinoam 58:159-65, 2008.
33. D' Alessandr, LP, Rosetti S. Queratitis por Acanthamoeba en un paciente usuario de solución multipropósito de limpieza de lentes de contacto: primer caso en Argentina. Oftalmol Clin Exp 1:29-31, 2007.
34. González Moccia HJ, lesari YI, Luchessi G.

- Queratitis por Acanthamoeba. Caso clínico. Revista electrónica de PortalesMedicos.com. Publicado el 14/4/09. Disponible en: www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/1425/1/Queratitis-por-Acanthamoeba-Caso-clinico.html.
35. Neff RJ, Neff RH. The biochemistry of amoebic encystment. Symp Soc Exp Biol 23:51-81, 1969.
36. Rubin RW, Hill MC, Hepworth P, Boehmer J. Isolation and electrophoretic analysis of nucleoli, phenol-soluble nuclear proteins, and outer cyst walls from Acanthamoeba castellanii during encystment initiation. J Cell Biol 68:740-751, 1976.
37. Mazur T, Hadas E, Iwanicka I. The duration of the cysts stage and the viability and virulence of Acanthamoeba isolates. Trop Med Parasitol 46:106-108, 1995.
38. Sriram R, Shoff M, Booton G, Fuerst P, Visvesvara GS. Survival of Acanthamoeba cysts after desiccation for more than 20 years. J Clin Microbiol 46(12):4045-4048, 2008.
39. Brandt FH, Ware DA, Visvesvara GS. Viability of Acanthamoeba cysts in ophthalmic solutions. Appl Environ Microbiol 55(5):1144-1146, 1989.
40. Hughes, Kilvington. Comparison of hydrogen peroxide contact lens disinfection systems and solutions against Acanthamoeba polyphaga. Antimicrob Agents Chemother 45(7):2038-2043, 2001.
41. De Jonckheere J, Van de Voorde H. Differences in destruction of cysts of pathogenic and nonpathogenic Naegleria and Acanthamoeba by chlorine. Appl Environ Microbiol 31(2):294-297, 1976.
42. Page WC. An illustrated key to freshwater and soil amoebae, with notes on cultivation and ecology. Fresh Boil Ass Sci Publ 34:1-155, 1976.
43. Molet B, Kremer M. Techniques d'études et critères morphologiques pour l'identification des amibes libres. Bull Soc Sci Vet Med Comp Lyon 78:215-24, 1976.
44. Costamagna SR, Sorriava V, Prado Figueroa M. Processing Trichomonas vaginalis for scanning electron microscopy. Microscopy Res and Techn 35(4):357-358, 1996.
45. Costamagna SR, Prado Figueroa M. On the ultrastructure of Trichomonas vaginalis: cytoskeleton, endocytosis and hydrogenosomes. Parasitol al día 25(3-4):100-108, 2001.
46. Gertiser ML, Visciarelli E, Basabe N, Pérez MJ, Costamagna SR. Aislamiento de Acanthamoeba spp. de piscinas cubiertas de la ciudad de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires, Argentina. Acta Bioquím Clin Latinoam, en prensa, 2010.
47. Gertiser ML, Visciarelli EC, Costamagna SR y col. Amebas de vida libre en Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires, Argentina. Congreso Argentino de Protozoología y Enfermedades Parasitarias. Rev Méd Rosario (Supl.1)74:35-36, 2008.
48. Gertiser ML, Basabe NE, Rivero F, y col. Morfología, morfometría y tipificación molecular de amebas de vida libre aisladas en el sudoeste bonaerense y en Chubut, Argentina. Primeras Jornadas Bioquímicas del Sudoeste Bonaerense. Revista de la Asociación Médica de Bahía Blanca 19(Supl.1):30-31.

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 Papelnét SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de diciembre de 2010, en las páginas de www.siic.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.

Epidemiología de la población ambulatoria que consulta en el servicio de psiquiatría de un hospital general

Carlos Finkelsztein, Columnista Experto de SIIC

Institución: Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

En las últimas décadas, la aparición de las sucesivas versiones del DSM-IV y la CIE 10 han contribuido a una mayor coherencia diagnóstica en el ámbito de la psiquiatría, favoreciendo así la búsqueda de datos epidemiológicos alrededor de los trastornos mentales que afectan a nuestras poblaciones. En tanto numerosos trabajos se abocan a trastornos específicos, escasos trabajos reflejan la consulta ambulatoria que abarca todas las patologías de la salud mental. El objetivo de este estudio de carácter descriptivo y exploratorio es obtener datos epidemiológicos de la población consultante, los diagnósticos prevalentes y los factores estresantes asociados para orientar los posibles abordajes terapéuticos. La metodología utilizada fue el relevamiento de 1 928 historias clínicas de los pacientes evaluados por los médicos admisores, psiquiatras de larga trayectoria clínica y que comparten un marco teórico común.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/178/417.htm

Extensión aproximada: 10 páginas

Azoospermias. Indicación de FIV-ICSI vs. diagnóstico etiológico



José Vázquez, Columnista Experto de SIIC

Institución: Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

Las azoospermias son síndromes causantes de infertilidad masculina y se caracterizan por la ausencia de espermatozoides en el líquido seminal eyaculado. Están presentes en el 1% o 2% de todos los hombres y entre el 10% y 15% de los varones con esterilidad. La infertilidad o subfertilidad masculina leve o moderada, provocada por algunas enfermedades específicas (varicocele, infecciones seminales, procesos inmunitarios, etc.) puede mejorarse y aun curarse mediante tratamiento adecuado. En cambio, las parejas con varones azoospermicos, son estériles a menos que reciban tratamiento específico y su pronóstico siempre es más reservado. En la práctica clínica, estas parejas frecuentemente son orientadas para realizar tratamientos de fertilización asistida (FIV-ICSI), sin evaluaciones diagnósticas suficientes. Sin embargo, la investigación etiológica de los síndromes azoospermicos, muestra que hay un grupo significativo de trastornos con posibilidades de tratamiento, que permitirían la recuperación de la espermatogénesis o de gametas en el líquido seminal. **Objetivo:** Realizar la revisión de un estudio retrospectivo, destinado a evaluar la etiología de los síndromes azoospermicos en los varones infértiles. En la era de las técnicas de fertilización asistida de alta complejidad (FIV-ICSI), pensamos que el diagnóstico etiológico de los síndromes azoospermicos, podría mejorar el pronóstico y la «relación costo-efectividad» en un número significativo de parejas. **Métodos:** La población evaluada incluyó 300 varones azoospermicos que fueron asistidos en el Servicio de Urología del Hospital de Clínicas «José de San Martín» de la Ciudad de Buenos Aires, durante un período de 13 años (1981-1994). El protocolo incluyó: historia clínica, determinaciones de laboratorio (seminales, hormonales y

genéticas), exploración quirúrgica (testículos, epidídimos y vías seminales), deferento-vesiculografía y biopsia testicular. **Resultados:** a) las azoospermias representaron el 14.8% de las consultas por infertilidad, b) las evaluaciones clínicas y quirúrgicas mostraron gran sensibilidad para establecer el diagnóstico etiológico y de lesión, c) la exploración quirúrgica confirmó anomalías de los epidídimos en 61/300 casos (20.3%) y d) las deferento-vesiculografías confirmaron las obstrucciones (y su localización) en 27/118 azoospermias posttesticulares (22.9%). Se realizó el diagnóstico en 248/300 casos de azoospermia (82.7%): a) etiológico en 219/300 pacientes, b) de lesión en 29/300 casos y c) sólo en 52/300 pacientes no se arribó a ningún diagnóstico. **Conclusiones:** El análisis de los estudios sobre 300 varones azoospermicos nos permite concluir que la evaluación diagnóstica completa, favorecería al 19.3% de los pacientes con azoospermia, quienes: a) podrían beneficiarse con tratamiento médico potencialmente curativo, b) tendrían la oportunidad de fecundar a su pareja en forma natural, y c) disminuirían los costos financieros.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/178/418.pdf

Extensión aproximada: 21 páginas

Profilaxis posexposición no ocupacional al VIH. Experiencia en los consultorios externos de un centro de referencia



Norma Porteiro, Columnista Experta de SIIC

Institución: Hospital de Enfermedades Infecciosas "F. J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina

Introducción: El objetivo es analizar los datos epidemiológicos y comportamientos sexuales de una cohorte de adultos sanos que concurren al hospital en búsqueda de profilaxis para la prevención luego de una exposición accidental no ocupacional (PPENO) al VIH. **Métodos:** Se analizaron todos los individuos que concurren a la Unidad de Consultorios Externos del Hospital de Enfermedades Infecciosas "F. J. Muñiz" requiriendo PPENO desde diciembre 2004 a diciembre 2008. Se evaluaron los datos demográficos, tipo de exposición, conocimiento de la fuente y uso de preservativo. **Método estadístico:** se realizaron pruebas no paramétricas. **Resultados:** Se asistieron en total 1 318 personas: 819 (37.9%) hombres y 499 (62.1%) mujeres. Promedio de edad: 30.4 años; media: 28.0 (DE: 9.43). Tipo de exposición: sexual 1054 (80.0%), sangre 247(18.7%), sin datos 14 (1.1%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y el tipo de exposición ($p = 0.325$) OR: 0.867 [IC 95% 0.6-1.1] ni entre la edad y el tipo de exposición ($p = 0.465$). Se conocía al individuo fuente en 413 casos (31.3%); no lo conocían 897 (68.1%); sin datos: 8 (0.6%). El conocimiento de la fuente fue mayor entre las mujeres (35.6% vs. 28.6%, $p = 0.009$). La media de edad fue mayor entre aquellos que conocían la fuente (31.3 años vs. 28.8, respectivamente, $p < 0.001$). Usaron preservativo 386 casos (65.2%), no lo hicieron: 366 (34.8%). Su uso fue mayor entre hombres que no conocían la fuente ($p < 0.001$) y entre aquellos de mayor edad ($p < 0.001$); sin embargo, la mayor edad no estuvo necesariamente asociada con el uso de preservativo. El tiempo medio desde la exposición hasta la consulta fue de 1.9 días, sin cambios durante el período estudiado ($p = 0.069$). No se encontraron diferencias

estadísticamente significativas entre el sexo ($p = 0.321$), la edad ($p = 0.862$) y el tiempo medio de la consulta desde el accidente. **Conclusiones:** La población que concurrió al hospital en búsqueda de profilaxis para el HIV luego de un accidente no ocupacional estaba integrada por personas en general de mediana edad, en su mayoría luego de una exposición sexual, con escaso conocimiento de su pareja ocasional, y poco uso de preservativo a pesar del riesgo.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/178/419.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Diferencias entre sexos en la supervivencia de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Juan Pablo de Torres, Columnista Experto de SIIC
Institución: Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

En los últimos años ha habido un aumento de la prevalencia de las enfermedades asociadas al tabaco en las mujeres, en especial la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Poco se conoce en la literatura científica sobre los aspectos diferenciales por sexo en la presentación clínica y el pronóstico de la EPOC. La mayoría de los estudios publicados sobre diferencias entre sexos en la supervivencia de las personas con EPOC han sido realizados en poblaciones de pacientes con enfermedad grave, insuficiencia respiratoria y oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD). En general, los datos indican que las mujeres con EPOC tienen una mejor supervivencia que los hombres para similar nivel de gravedad de la enfermedad. Sin embargo, en los pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria que requieren OCD la supervivencia relativa es mejor en los hombres que en las mujeres. En la presente revisión se analiza en detalle cada uno de los estudios existentes sobre las diferencias entre sexos en la supervivencia de los pacientes con EPOC y se discuten las posibles causas en la discordancia de sus hallazgos.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/178/420.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Tratamiento quirúrgico de los tumores mamarios en niñas

Marcela del Pilar Vargas Vallejo, Columnista Experta de SIIC
Institución: Hospital del Niño «Dr. Rodolfo Nieto Padrón», Tabasco, México

Introducción: La tumoración de glándula mamaria en niñas es rara. La mayoría de los tumores mamarios en adolescentes son benignos. Presentamos un estudio de tumores de mama en niñas del Hospital del Niño «Dr. Rodolfo Nieto Padrón», de Villahermosa, Tabasco. **Pacientes y métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos, cirugías y registros de patología de los últimos 20 años (1989-2009) de nuestro hospital, en los que se estudiaron 62 casos clínicos de niñas con diagnóstico de tumor de mama y que fueron sometidas a resección quirúrgica. Se analizaron las siguientes variables: edad al diagnóstico, lado afectado, tiempo de evolución, signos y síntomas asociados a la masa, exámenes de laboratorio y de gabinete, incisión y abordaje y diagnóstico etiológico por el informe de histopatología. **Resultados:** Se analizaron 62 casos clínicos de tumores de mama, de las cuales 8 tenían afectación bilateral. El promedio de edad fue de 12.5 años con un intervalo de 6 meses a 16 años. La mama izquierda estaba afectada en 32 (51%), en 22 la derecha y 8 en forma bilateral. La principal manifestación clínica fue masa mamaria. El tamaño fue variable, desde 3 a 15 cm, con un promedio de 6.3 cm. El 95% fue de etiología benigna, se destacan 27 fibroadenomas mamarios (51%). Encontramos dos casos de

tumoración maligna, un tumor filóide maligno y una paciente con metástasis por leucemia linfoblástica aguda. **Conclusión:** Los tumores de glándulas mamarias más frecuentes en las niñas fueron benignos y fibroadenomas. Es importante la toma de biopsia y la resección ante la posibilidad de una patología maligna.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/178/421.htm
Extensión aproximada: 5 páginas

Analizan el uso de probióticos en las enfermedades gastrointestinales



Eamonn M. M. F. Quigley, Columnista Experto de SIIC
Institución: University College Cork, Cork, Irlanda

En la ciencia médica ha surgido una nueva era a partir del reconocimiento del importante papel del «órgano olvidado», la flora intestinal, en diferentes funciones para mantener la salud, las cuales, al interrumpirse, pueden asociarse con la aparición de enfermedades. Un elemento central de esta interacción beneficiosa entre la microflora y el ser humano es la modalidad mediante la cual las bacterias del tubo digestivo «se comunican» con el sistema inmunitario y, de modo particular, con las células inmunitarias diseminadas en el propio tubo digestivo, el tejido linfóide asociado con las mucosas (GALT o MALT). En este escenario se describen dos nuevos componentes: los probióticos y los prebióticos. Si bien muchos productos son señalados como probióticos, sólo pueden considerarse como tales aquellos que de modo real y reproducible contienen organismos vivos y se asocian con beneficios para la salud en estudios de alta calidad metodológica con seres humanos. En muchas enfermedades se observaron beneficios relacionados con el uso de probióticos, de manera especial en los síndromes diarreicos, en algunas enfermedades inflamatorias intestinales y en ciertas infecciones. En la actualidad puede incorporarse a esta lista el síndrome de intestino irritable. Los prebióticos, típicamente hidratos de carbono, estimulan el crecimiento de una o más especies de organismos comensales beneficiosos; se dispone de menos datos vinculados con los beneficios de los prebióticos en los seres humanos. Si bien se trata de un tema apasionante con muchos potenciales beneficios terapéuticos, se necesitan más ensayos de alta calidad tanto acerca de los probióticos como de los prebióticos en las enfermedades digestivas, así como investigaciones de laboratorio vinculadas con sus mecanismos de acción.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/178/422.htm
Extensión aproximada: 11 páginas

Papel de la monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa en la terapia individualizada con azatioprina o mercaptopurina

Javier P. Gisbert, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

La monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) se ha empleado para identificar a los pacientes tratados con azatioprina (AZA) y mercaptopurina (MP) que presentan mayor riesgo de mielotoxicidad. La actividad de la TPMT en la población general sigue una distribución trimodal, en la que aproximadamente el 11% de los individuos son heterocigotos y el 0.3% homocigotos para el alelo de baja actividad. Existen dos estrategias para identificar los pacientes con deficiencia de TPMT: la medición del fenotipo y del genotipo, con una elevada concordancia entre ambas técnicas. Se demostró una notable

correlación entre el fenotipo o el genotipo de baja actividad de la TPMT y el riesgo de mielotoxicidad. Los pacientes con un genotipo homocigoto de alta actividad (o con actividad normal de la TPMT) deberían recibir dosis de inmunosupresores que hayan demostrado ser claramente eficaces. En aquellos enfermos con genotipo o fenotipo homocigoto de baja actividad de la TPMT se debería contraindicar el empleo de AZA/MP o, en todo caso, sería obligado administrar dosis muy reducidas de estos fármacos. En resumen, la determinación de la actividad de la TPMT constituye una atractiva opción para individualizar la dosis de AZA o MP y prevenir el riesgo de efectos adversos, aunque está por demostrarse si esta estrategia debe aplicarse rutinariamente en todos los pacientes. En cualquier caso, el fenotipo o el genotipo asociado con el déficit de TPMP explica únicamente un porcentaje de casos de mielotoxicidad, por lo que los controles analíticos periódicos deben seguir realizándose en estos pacientes a pesar de que la función de esta enzima sea normal.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/178/423.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Riesgo cardiometabólico y obesidad



Eduardo Valdes Quintana, Columnista Experto de SIIC
Institución: Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

La obesidad es una enfermedad de creciente incidencia y prevalencia en el mundo. Se la define por el peso corporal y el índice de masa corporal superior a 25 (cociente entre el peso en kg/cuadrado de la altura). En los últimos años se ha jerarquizado la distribución de la grasa corporal como el elemento más vinculado con el riesgo cardiovascular, tomándose como parámetro para definir obesidad centro-abdominal el índice cadera-cintura superior a 0.90 hombre y 0.40 en la mujer. Actualmente se considera la obesidad, especialmente la centro-abdominal, como un importante factor de riesgo cardiovascular cuantificable y modificable, y el tejido adiposo como un órgano endocrino que, a través de la liberación de citoquinas (adipocitoquinas) y hormonas, regula el equilibrio energético y calórico, influyendo en el riesgo cardiovascular metabólico.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/178/424.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

La relación entre el estigma y los síntomas de los trastornos esquizofrénicos



Paul H. Lysaker, Columnista Experto de SIIC
Institución: Indiana University School of Medicine, Indianápolis, EE.UU.

La investigación sugiere que el estigma se comporta como una barrera para la autoestima y el logro de un funcionamiento psicosocial adecuado en las personas con esquizofrenia. Es menos claro cómo las experiencias estigmatizadoras se asocian con los síntomas tanto en forma concurrente como prospectiva. Para evaluar este aspecto se valoraron los síntomas positivos y de malestar emocional mediante la escala para el síndrome positivo y negativo (*Positive and Negative Syndrome Scale*) (PANSS), y la experiencia estigmatizadora mediante la escala del estigma internalizado de la enfermedad mental (*Internalized Stigma of Mental Illness Scale*), en 75 personas con esquizofrenia en dos momentos separados por 5 meses. Los mayores niveles de estigma se asociaron con mayores niveles de síntomas positivos y de malestar emocional, tanto en forma concurrente como prospectiva. Los síntomas también se

asociaron prospectivamente con el grado de estigma. Los resultados de la replicación de hallazgos previos indican que existe una relación estrecha entre la experiencia estigmatizadora y los síntomas. Ambos pueden exacerbarse recíprocamente dando lugar a un círculo vicioso.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/178/425.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

La pesquisa correcta durante el embarazo es fundamental para prevenir la sífilis congénita

Stefania Zauli, Columnista Experta de SIIC
Institución: University of Bologna, Bologna, Italia

La sífilis es una enfermedad venérea causada por *T. pallidum*; su incidencia se incrementó durante las últimas dos décadas. Cuando una embarazada infectada no es tratada correctamente, puede transmitir la enfermedad al feto por vía transplacentaria. Al menos 2 de cada 3 de los neonatos de madres con sífilis durante el embarazo presentan una de estas alteraciones: hidropesía fetal, muerte intrauterina, parto prematuro, bajo peso al nacer o sífilis congénita. Los neonatos pueden encontrarse asintomáticos al momento del nacimiento y presentar las manifestaciones clínicas después de algunas semanas. La sífilis congénita se define como temprana si los síntomas aparecen entre el nacimiento y los primeros 2 años de vida, o tardía si las manifestaciones surgen a partir de los 2 años. Los signos clínicos más frecuentes son las alteraciones del sistema reticuloendotelial, el compromiso cutáneo, la afección esquelética y las anomalías dentales y oculares. El diagnóstico de sífilis congénita no es sencillo y se fundamenta en la evaluación clínica, la ecografía, las pruebas de laboratorio, la comparación entre las serologías de la madre y del niño, la radiología ósea y la evaluación del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento consiste en la administración de penicilina. La sífilis congénita puede prevenirse. Una pesquisa correcta durante el embarazo y un adecuado control prenatal representan las únicas medidas para reducir la incidencia de la sífilis congénita.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/178/426.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

El sueño, el estrés y actitudes alimentarias predicen la concentración en la escuela



Frank Lindblad, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Uppsala, Uppsala, Suecia

Antecedentes: El sueño, el estrés y los hábitos alimentarios podrían afectar la concentración en la escuela. Estos factores probablemente se relacionan entre sí, pero nunca se estudiaron juntos, en la predicción de la concentración. El objetivo de este estudio, basado en el análisis secundario de los datos ya recogidos, fue evaluar si tiene influencia y de qué forma, la mala calidad del sueño, el estrés percibido y las actitudes alimentarias negativas en la escuela, para predecir dificultades de concentración autoinformados en la escuela en niños de 11 a 15 años. *Métodos:* 1 124 estudiantes (de sexto a noveno grado) de 14 escuelas (una muestra representativa de un área metropolitana), completaron el cuestionario en la escuela con preguntas sobre datos sociodemográficos, el sueño, el estrés percibido, las actitudes alimentarias y la concentración en la escuela. *Resultados:* El análisis de regresión logística con ajuste mutuo para todos los

predictores, así como para el grado y el sexo dio un *odds-ratio* (OR) para el componente de estrés «presión» de 3.05 (intervalo de confianza del 95% [IC] = 2.13-4.38), OR = 1.70 (IC 1.20-2.42) para las actitudes alimentarias escolares y OR = 2.57 (IC 1.78-3.71) para las dificultades para dormir. **Conclusión:** El sueño, el estrés y las actitudes alimentarias, de forma independiente, parecen predecir los problemas percibidos de falta de concentración en la escuela; lo que sugiere que podría ser necesario un enfoque sobre distintos aspectos de los estilos de vida de los estudiantes cuando se trata de mejorar la capacidad de concentración en la escuela.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/178/427.htm

Extensión aproximada: 10 páginas

La ventilación no invasiva en las exacerbaciones de la EPOC



Nicolas Ambrosino, Columnista Experto de SIIC
Institución: Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia

Las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EAPOC) son eventos relevantes en la evolución natural de esa entidad. Existen pruebas sólidas para el uso de la ventilación no invasiva (VNI) para evitar la intubación endotraqueal y para facilitar la extubación de los pacientes con EAPOC. Hay menos datos que avalen esta modalidad para las exacerbaciones asmáticas. La VNI debería aplicarse bajo un riguroso monitoreo clínico y fisiológico para detectar signos de insuficiencia respiratoria, y con disponibilidad inmediata para la intubación. Un equipo entrenado, una cuidadosa selección de los pacientes y una elección adecuada de los instrumentos pueden optimizar los resultados de la VNI.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/178/428.htm

Extensión aproximada: 9 páginas

Comparan diferentes estrategias de reperfusión temprana luego del infarto de miocardio

Ingo Eitel, Columnista Experto de SIIC
Institución: Heart Center University Leipzig, Leipzig, Alemania

Antecedentes: La resolución completa del segmento ST (RST) está asociada a un pronóstico favorable en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). La estrategia óptima de reperfusión en pacientes atendidos rápidamente luego del inicio de los síntomas de IAMCEST es aun materia de debate. Hasta el momento, hay pocos estudios que comparan el efecto la fibrinólisis prehospitalaria, la intervención percutánea coronaria facilitada (IPC) y la IPC en la reperfusión precoz del miocardio evaluada mediante RST. El objetivo de esta revisión, por lo tanto, fue evaluar el alcance de la RST temprana y el pronóstico de las diferentes estrategias de reperfusión. **Métodos:** Encontramos 14 investigaciones de pacientes con IAMCEST que tenían información sobre RST, a los que se les realizó fibrinólisis prehospitalaria, IPC facilitada o IPC directa entre 2000 y 2008. **Resultados:** En conjunto, los 14 estudios aleatorizados evaluaron 6 621 pacientes (3 605 recibieron IPC facilitada, 2 934 IPC directa, y 182, fibrinólisis prehospitalaria). Los agentes facilitadores fueron: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria en nueve estudios (1 589 pacientes), fibrinólisis en tres (1 037 pacientes), y la combinación de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria más dosis reducidas de fibrinolíticos en tres (979 pacientes). Se encontró información disponible de la RST, en 4

337 pacientes (2 182 con IPC facilitada, 1 973 con IPC directa, 182 con fibrinólisis prehospitalaria). En ocho investigaciones, luego de la IPC no se observaron diferencias significativas en la RST entre la IPC facilitada y la IPC directa, mientras que en seis ensayos se informó la mejora significativa en la RST en la forma facilitada. El rango de RST, antes de la IPC, se encontraba en la IPC facilitada entre 14%-44% vs. 8%-31% en el grupo de IPC directa y luego de la IPC entre 39%-80% vs. 22%-67%, respectivamente. Los pacientes tratados con fibrinólisis prehospitalaria tuvieron una RST temprana y completa entre 52%-61%. Además se confirma que la RST predice bajas tasas de mortalidad con estrategias de reperfusión a tiempo.

Conclusión: Los pacientes que fueron sometidos a IPC facilitada tuvieron significativamente mayores probabilidades de lograr la RST antes de la cateterización y luego de la IPC, en comparación con la IPC directa. Sin embargo, en la mayoría de las investigaciones la reperfusión temprana luego de la IPC facilitada no mejoró significativamente la respuesta. Los resultados de los ensayos clínicos en curso en pacientes con IAMCEST atendidos precozmente (< 3 horas) luego del inicio de los síntomas y tratados con antitrombóticos más eficaces brindarán orientación sobre la utilidad de la estrategia de la IPC facilitada.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/178/429.htm

Extensión aproximada: 11 páginas

Una sencilla herramienta diagnóstica permite detectar neuropatía periférica y pie diabético



Chrysi Kollaki, Columnista Experta de SIIC
Institución: University of Athens Medical School, Atenas, Grecia

La neuropatía es una complicación común de la diabetes y es una causa importante de morbilidad y de pie diabético. El daño de los nervios simpáticos periféricos da como resultado una disfunción sudomotora. Recientemente se presentó la prueba visual Neuropad como una herramienta diagnóstica novedosa para evaluar la función sudomotora. Entre las ventajas de Neuropad, podemos mencionar su amplia disponibilidad, el bajo costo, y la facilidad para llevarla a cabo. Además, muestra una alta precisión en el diagnóstico de neuropatía periférica. La prueba Neuropad demostró ser adecuada para el autoexamen. Más aun, datos recientes sugieren que una respuesta anormal de Neuropad se correlaciona con la ulceración en los pies. En este artículo, ofrecemos una revisión concisa de los datos publicados respecto de la utilidad clínica de Neuropad, haciendo hincapié en la posibilidad de un autoexamen confiable con esta prueba que amplía el espectro de su aplicabilidad y permite simplificar sustancialmente el procedimiento de pesquisa, lo que posibilita su aplicación clínica generalizada.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/178/430.htm

Extensión aproximada: 10 páginas

La Red Científica Iberoamericana (RedCIbe) persigue la difusión de los avances médicos y sanitarios de América latina, España y Portugal, mediante la edición de entrevistas, artículos e informes territoriales o especializados que faciliten la comunicación responsable de acontecimientos que acompañen el progreso de las ciencias médicas de la región.

La RedCIbe, como parte integrante del programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE), encuentra en esta nueva sección de Salud(i)Ciencia la posibilidad de editar entrevistas exclusivas a calificados profesionales comprometidos con la salud de Iberoamérica.

El Estado fomenta el regreso de los investigadores argentinos

State encouragement of repatriation of Argentine scientific researchers

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Agueda Menvielle

Ing. Agrónoma, Magíster en Administración Rural; Directora Nacional de Relaciones Internacionales, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, Buenos Aires, Argentina

En las actuales economías basadas en el conocimiento, los recursos humanos en ciencia y tecnología ocupan un lugar central en la formulación de las políticas en ciencia, tecnología e innovación. Y en este contexto, la movilidad adquiere un creciente interés, no sólo en el plano académico, sino principalmente en el de las políticas públicas para el desarrollo de los sistemas regionales y nacionales de innovación.

A lo largo de los años, la migración de científicos ha sido una tendencia mundial que ha afectado sustancialmente a América latina. La región ha sido una de las principales protagonistas de los debates políticos y académicos sobre la fuga de cerebros en las décadas del '60 y del '70; y los debates y propuestas en torno del tema resurgen con frecuencia en el siglo XXI.

En la Argentina, la reflexión sobre el problema de la pérdida de talentos tiene ya más de cuarenta años, aunque paradójicamente han sido escasas las iniciativas políticas que se han adoptado para revertir esta situación.

Las políticas de destrucción sistemática de las capacidades y de los recursos en ciencia y tecnología de nuestro país comenzaron con la llamada "noche de los bastones largos", en 1966, cuando alrededor de 1 300 técnicos y científicos se fueron del país y más de 6 000 dejaron sus cargos en la universidad. La inestabilidad institucional que padeció la Argentina, afectada por dictaduras que perseguían y censuraban muchas de las iniciativas de la comunidad científica y académica, contribuyó a consolidar un modelo implícito de país capaz de prescindir de la ciencia y la tecnología.

Esta tendencia no logró ser revertida con suficiente fuerza por los gobiernos democráticos desde 1983, que debieron padecer nuevos procesos de emigración de talentos, pero esta vez motivados por fuertes crisis económicas o por la necesidad de desarrollar posgrados en el exterior cuando éstos eran insuficientes a nivel local. Durante la recuperación democrática, las políticas en ciencia, tecnología e innovación continuaron ocupando un

lugar periférico en el conjunto de las políticas estatales.

Sin embargo, en los últimos años esta tendencia ha comenzado a cambiar. En el marco de una economía globalizada y de un acentuado proceso de internacionalización de la ciencia; las redes de investigación –conformadas por múltiples nodos que integran grupos y centros de investigación de distintos países– constituyen un elemento novedoso propio. En gran medida, debido al uso intensivo de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC), se asiste también a un renovado interés por las redes como modelo organizativo para las actividades de investigación, puesto de manifiesto por la importante presencia de las redes en los programas de investigación públicos y privados.

Las políticas de recuperación o de aprovechamiento de sus emigrantes calificados han comenzado a incorporar inteligentemente estas nuevas circunstancias, desarrollando instrumentos ágiles que permiten ofrecer a los científicos en el exterior una serie de alternativas que no sólo pasan por su retorno al país.



Respecto de otros intentos que se llevaron a cabo con anterioridad, el Programa RAICES se caracteriza por emplear herramientas destinadas a la promoción de la vinculación de científicos en el exterior, realizar estancias cortas de investigación en el país, y promover el retorno y el ofrecimiento de información sobre posibilidades de trabajo en la Argentina.

Promover la vinculación

Para dar respuesta desde la política a un problema de décadas: la pérdida de talentos científicos, la Argentina ha desarrollado el Programa RAICES (Red de Argentinos Investigadores y Científicos en el Exterior), una política de sumo interés para el buen aprovechamiento de los recursos humanos.

La vinculación es una palabra que adquiere una fuerza sustancial en esta iniciativa, y una de las acciones más eficaces de esa estrategia es el denominado "subprograma César Milstein", que financia la movilidad de un científico del

exterior hacia la Argentina por un período de uno a cuatro meses para que brinde cursos de posgrado, conferencias sobre el estado de su disciplina en el país; forme recursos humanos y supervise tesis, entre otras actividades. Desde su creación, se otorgaron 107 subsidios César Milstein.

El programa promueve y financia además una convocatoria anual de Redes con argentinos en el exterior, que están trabajando *online* sobre ciencias sociales, exactas y naturales, biológicas y de la salud e ingenierías. De esta manera se fomenta y da participación a científicos nacionales del más alto nivel.

Otra línea de acción del programa es el incentivo de los proyectos para pequeñas y medianas empresas (PYMES), especialmente las de base tecnológica en las áreas de nanotecnología, biotecnología y TIC, vinculando profesionales y técnicos de empresas nacionales con su contraparte argentina residente en el exterior.

Por otra parte, los PICT RAICES tienen por objetivo la generación de nuevos conocimientos en todas las áreas científicas y tecnológicas a través del financiamiento de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

Además, el Programa RAICES ha posibilitado en los últimos años acuerdos de cooperación con empresas del sector privado y fundaciones para la difusión de oportunidades laborales. En tal sentido, se suscribieron acuerdos con empresas del sector privado tales como Techint, Tecpetrol, Siderar, Siderca, IBM Argentina, Core, Arcor, Aceitera General Deheza, Volkswagen, Cipibiq, Du Pont, Intel, Camarco y Adimra.

La base de datos del Programa RAICES cuenta hoy con aproximadamente 4 500 investigadores y tecnólogos relevados con la colaboración de la Cancillería argentina a través de la Dirección de Asuntos Consulares.

RAICES, política de Estado

El Programa RAICES, política de Estado desde 2008 con la promulgación de la Ley N° 26.421, viene a reparar una situación extremadamente paradójica: si bien por décadas la política científico-tecnológica tuvo en la formación de recursos humanos uno de sus pilares más exitosos, también fue uno de los países de América latina que más talento aportó a los países desarrollados.

Simultáneamente con el relanzamiento del Programa RAICES en 2003, se aprecia una progresiva reversión hacia arriba de los principales indicadores de la política de repatriación, con la incorporación de investigadores al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), el incremento sustantivo en el número de becas doctorales, como en el financiamiento de proyectos de investigación a través de la ANPCyT.

En esta dirección cabría interpretar también la decisión de crear un Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MINCYT) en 2007 y la de constituir un Polo Científico Tecnológico como centro de gestión y producción del conocimiento, en donde se situarán las sedes del MINCYT y sus organismos dependientes: el CONICET y la ANPCyT, un auditorio y un museo de ciencia, además de tres institutos de investigación internacionales interdisciplinarios en ciencias exactas y sociales.



De esta manera se están creando las condiciones necesarias no sólo para que los científicos puedan aportar a la creación de conocimiento, sino también condiciones para acoplar ese conocimiento a la creación de riqueza, entendida ésta como un incremento de la prosperidad del país.

En este contexto, el Programa RAICES –como todo instrumento político– necesita ser concebido como un elemento dinámico y flexible, capaz de ampliarse y adecuarse a nuevas necesidades, integrando en el futuro también a la comunidad empresaria argentina en el exterior. Este es un elemento importante a ser considerado, en la medida que puede ser de vital utilidad integrar a otros actores sociales, además de los científicos, para continuar integrando a las acti-

vidades locales de producción de conocimiento la potencialidad de los recursos humanos fuera del país. La integración de empresarios permitiría utilizar uno de los elementos más importantes de las redes de emigrados: la posibilidad de acceder a conocimientos restringidos de las redes globales de conocimiento.

De allí la creación de “RAICES Productivo”, una llamativa línea de acción que busca vincular empresarios, profesionales y tecnólogos argentinos en el exterior para el desarrollo de oportunidades de cooperación científica, tecnológica y de negocios con alto valor agregado tecnológico.

En la medida en que la ciencia no es una actividad que pueda generar resultados en el corto plazo, colocar el Programa RAICES en el plano de política de Estado implica dotarlo de una continuidad que hará posible apreciar sus efectos en el mediano o largo plazo. Acompañado de una serie de incentivos de carácter estructural –como la mejora en las condiciones económicas y sociales generales del país– también sostenidos en el tiempo, el retorno de científicos al país puede incrementarse ampliamente con los años.

Repatriados en aumento

Desde 2003, el Programa Raíces ya contabiliza 768 científicos retornados, lo que marca un índice superior al 12% del total de los científicos argentinos en el exterior (que según estimaciones es alrededor de 6 000). Aunque esta cifra en sí misma pueda parecer exigua, es la mayor registrada desde que comenzara el proceso de pérdida de cerebros en nuestro país.

El Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva ha logrado este regreso de científicos y tecnólogos argentinos a partir de tres herramientas fundamentales: los Subsidios de Retorno, que en 2010 prevén incluir además la incorporación en el sistema científico argentino a los cónyuges extranjeros (científicos o tecnólogos) cuyas parejas argentinas hayan sido beneficiarias del subsidio de repatriación; los Proyectos de Investigación y Desarrollo para la Radicación de Investigadores (PIDRI) de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT) y las Becas de Reinserción del CONICET.

Los PIDRI se encuentran dentro del Programa de Recursos Humanos (PRH) de la ANPCyT, que busca fortalecer las capacidades en recursos humanos aplicados a áreas tecnológicas estratégicas, promoviendo la radicación o

relocalización de investigadores. A través de esta línea de financiamiento la agencia aporta 45 000 pesos para gastos de radicación por cada investigador repatriado. Además, otorga subsidios para la adecuación de infraestructura y compra de equipamiento, y para la realización de proyectos de investigación científica y tecnológica de los cuales el investigador repatriado forme parte.

Por su parte, el CONICET mantiene una política sostenida de repatriación de jóvenes investigadores argentinos residentes en el exterior. Lo hace a través del programa de becas de reinserción y la convocatoria permanente para tramitar solicitudes de ingresos desde el exterior a la Carrera de Investigador.

Las becas de reinserción están destinadas a jóvenes científicos argentinos que acrediten una permanencia en el exterior que resulte no menor a los dos años y se encuentren llevando a cabo trabajos de investigación en instituciones de ciencia y tecnología del exterior.

De esta manera, el desarrollo de una adecuada política para formar recursos humanos de calidad –especialmente en áreas estratégicas– es tanto o más decisivo para el desarrollo del país que el incremento de los niveles de inversión en ciencia, tecnología e innovación, aunque ambos elementos sean mutuamente dependientes. En esa dirección, el Programa RAICES emerge como un instrumento innovador y adecuado, no sólo a las nuevas realidades de una economía globalizada, sino también a las necesidades de colocar la ciencia y la tecnología en el centro de las políticas de desarrollo del país.

Conclusión

Desde el año de su relanzamiento, el Programa RAICES, inscripto dentro de una política de recursos humanos en ciencia y tecnología de carácter mucho más amplio, ha



mostrado lo acertado del rumbo que se le imprimiera desde esos años. No sólo a partir de la cantidad de científicos e investigadores repatriados, sino también integrando a los argentinos en el exterior a redes de investigación locales, favoreciendo así la vinculación científica.

Un elemento también destacado, e imputable a los aciertos de la política para el sector, es que se ha logrado reducir progresivamente el proceso de emigración de talentos argentinos y hoy los saldos son ampliamente favorables.

No obstante, subsiste una serie de inconvenientes conexos, que una segunda etapa de la política respecto de los recursos humanos para el sector deberá abordar.

En primer lugar, existe una concentración de los repatriados en determinados espacios territoriales del país. Si

bien eso no es un rasgo distintivo de esta política, es sin dudas, un problema que un proyecto con claro contenido federal deberá aspirar a resolver.

Por otra parte, se detecta que los repatriados –la gran mayoría con doctorados o posdoctorados concluidos– se integran en su mayoría al CONICET o al sistema universitario, esto es, se dedican a actividades de “investigación y enseñanza”. Una limitación que se pone en evidencia es la escasa incorporación al sector privado, entendiéndose por ello el sector productivo.

Es indudable, por último, que el impulso y la sanción de la ley que instituyó el Programa RAICES como política de Estado se sustentó en la aspiración de proveerle continuidad en el tiempo y revertir finalmente un proceso de pérdida de recursos humanos que ya lleva en nuestro país más de 40 años. Sin dudas, el Programa RAICES debe avanzar acompañado de condiciones generales propicias que permitan dar continuidad a las mejoras en su *performance* y a la política de recursos humanos de ciencia, tecnología e innovación en su conjunto.

Consejería en anticoncepción para adolescentes y jóvenes

Adolescent and youth contraceptive counselling

(especial para SIIC © Derechos reservados)



José María Méndez Ribas
Doctor en Medicina, Profesor Consulto de Ginecología, Director
Docente del Servicio de Adolescencia, Hospital de Clínicas "José de San
Martín", Buenos Aires, Argentina

Introducción

La consejería ha sido definida como un proceso interactivo que involucra a un consejero profesionalmente capacitado y a un paciente con el propósito de mejorar su nivel de funcionamiento en un tema específico. En este caso: regular adecuadamente su fertilidad.

De esta manera, ambos trabajan en conjunto como aliados, el primero ayuda a crecer al segundo y a resolver distintas situaciones problemáticas enseñándole a utilizar recursos internos y externos de una manera más efectiva.

Por otro lado, la salud de los adolescentes (10 a 19 años) y los jóvenes (15 a 24 años) constituye un elemento clave para el progreso social, económico y político de un país y sus necesidades y derechos deben figurar prioritariamente en la agenda del sector salud. En promedio, en las Américas, constituyen el 23% de la población.

Pero antes de explicar la metodología práctica de cómo hacer correctamente una consejería debemos definir el marco conceptual en que se desarrollará la tarea y, además, reflexionar sobre los vertiginosos cambios socioculturales y biológicos relacionados con la salud reproductiva ocurridos en las últimas décadas, especialmente en el grupo etario que nos ocupa.

Marco conceptual

Más allá de la definición clásica de salud que conocemos, debemos hoy considerarla como un proceso construido socialmente. Se reconoce así el medio social como la trama más importante que condiciona la salud, y se incluyen así elementos muy determinantes para lograrla, como el ambiente, la educación, la alimentación, el trabajo, la recreación, la justicia, todos requisitos básicos para lograr el necesario desarrollo humano. En este sentido, conocemos la gran inequidad social que aún tiene lugar en Latinoamérica en general y en nuestro país en particular. En este contexto se comprende claramente la diferencia que habrá entre la consulta sobre anticoncepción (si se produce) en nuestro consultorio personal con pacientes protegidas por un seguro médico privado, de la que haga una adolescente que concurre a una sala de primeros auxilios a 50 kilómetros de cualquier ciudad del interior.

Dentro de la perspectiva social debemos destacar el enfoque de género, en relación con el modo en que los adolescentes varones y mujeres construyen su identidad sexual a partir de los "valores" diferenciados sobre los sexos. De acuerdo con este enfoque es posible y necesario abordar la equidad de género como un importante aspecto a trabajar en las consejerías con los jóvenes.

Además, debemos considerar la salud como un derecho adquirido de los adolescentes y jóvenes, y en este sentido debemos promover el conocimiento de nuestros pacientes de las leyes que los protegen –felizmente hoy vigentes– relacionadas con la salud reproductiva.

Finalmente, adherimos al concepto que el enfoque de la salud debe estar centrado en el adolescente sano en riesgo, estimulando su capacidad de aprendizaje para el autocuidado. Ya está suficientemente demostrado el beneficio multiplicador que realizan los propios jóvenes acerca de la importancia de preservar la salud entre sus pares, para lo cual deben recibir la adecuada información de la red social en que interactúan (promotores de salud).

En este sentido, la consejería centrada en la regulación de la fertilidad constituye un capítulo muy importante dentro del sistema de atención primaria de la salud.

Cambios socioculturales y biológicos relacionados con la salud reproductiva

Ya no caben dudas acerca de los importantes cambios sociales y de costumbres relacionados con la sexualidad y la reproducción ocurridos en los últimos sesenta años, especialmente en las clases sociales medias y altas. La fuerte inserción de la mujer en los estudios terciarios y trabajos con alta responsabilidad y demanda como conse-

cuencia de una lógica y necesaria aspiración de progreso y de hacer valer sus derechos ya está instalada en la sociedad actual, especialmente en el mundo occidental.

Uno de los "precios a pagar" por estas merecidas conquistas sociales es el postergar lo más posible la concreción de la maternidad como rol y, ya incluso en casos no aislados, simplemente anularla como proyecto de vida. Esta situación está favorecida por el desconocimiento que la mujer tiene en general de su real tiempo útil reproductivo dentro de la cultura social actual, que ha hecho de la juventud un modelo de vida "permanente". Los espectaculares éxitos muy publicitados de los tratamientos de fertilidad asistida potencian el imaginario colectivo, especialmente el femenino, de que "a cualquier edad puedo embarazarme". Sin dejar de reconocer el avance científico que han significado para la reproducción humana estos nuevos tratamientos, debe señalarse que no se explicita públicamente con el mismo énfasis el alto número de fracasos y el elevado costo que éstos aún tienen, para lograr así un necesario equilibrio en las expectativas que se generan.

De esta manera, actualmente los ginecólogos observamos un importante porcentaje de mujeres profesionales o con cargos ejecutivos con un intervalo reproductivo de



casi 20 años entre que el aparato genital adquiere naturalmente su capacidad fértil ovulatoria (15 años) y la concreción adecuada y posible del primer embarazo (32-34 años). Esta brecha también tiene lugar entre la edad reproductiva y la edad cronológica "aparente". El énfasis social al culto a la belleza corporal, el estímulo a la actividad física programada y el deporte, los mejores cuidados preventivos de la salud, el más equilibrado aporte nutricional y los nuevos tratamientos estéticos determinan en general que una mujer a los 40 años esté en su plenitud psicofísica, pero sabemos que lamentablemente no es así en cuanto a su salud reproductiva.

El pico óptimo gestacional promedio se ubica entre los 24 y 26 años y a partir de los 35 declina más agudamente la capacidad fértil de la mujer.

Varios siglos atrás era muy diferente el panorama social. Habitualmente, a los 18 años la mujer ya estaba casada y con hijos y su promedio de vida coincidía aproximadamente con el advenimiento de la menopausia. Sin embargo actualmente, en las clases socioeconómicas bajas, con escaso acceso a la educación formal y lamentablemente mayoritarias en nuestros países latinoamericanos, la edad reproductiva se mantiene más relacionada con el desarrollo biológico. En ellas, el hijo en sí mismo puede ser su proyecto de vida, aunque la mayoría de las veces la gestación se produce al no saber cómo postergar la reproducción.

Sobre la base de estas consideraciones surgen nuevos interrogantes.

Clases sociales medias y altas

Estos 20 años de "espera" para el intento de la primera gestación con ovulaciones interrumpidas, ¿producirán cambios biológicos y clínicos en el cuerpo femenino? En realidad, matemáticamente, a ocurrir en todo este intervalo tendrán lugar alrededor de 300 ciclos ovulatorios fértiles sin gestación, ¿es esto natural? En la práctica, como clínicos ginecólogos, podemos relacionar con esta situación diversos síntomas molestos que aquejan a la mujer y la llevan a consultar (mastalgia cíclica, tensión premenstrual, jaquecas, dismenorrea) o bien enfermedades orgánicas vinculadas con el hiperestrogenismo (endometriosis, pólipos, miomas uterinos, displasia mamaria). A ello se agrega la preocupación de evitar un embarazo no deseado durante tan largo período.

Ya hemos publicado que el promedio actual de edad de inicio de las relaciones sexuales en nuestra población adolescente escolarizada es de 15.6 años para las mujeres y 14.8 para los varones. Queda clara la urgente necesidad de implementar adecuadamente las leyes de educación sexual y procreación responsable gratuita y universal ya aprobadas por nuestro Congreso, pero lejos aún de ser efectivas en la práctica.

La contrapregunta es: ¿sería "más natural" inhibir transitoriamente este proceso fisiológico "inútil" evitando los tres picos hormonales del ciclo menstrual (estrogénico, luteinizante y progesteronal) que tanto impactan sobre los órganos blanco? ¿O sería mejor y más "natural" producir una anovulación cíclica con descamación menstrual (o no) que se asemejara más a la situación hormonal de la gestación?

Ubicados en esta postura y explicitados estos conceptos habitualmente ignorados por las pacientes se logra aumentar la aceptabilidad y la adhesión a la toma de anticonceptivos hormonales, ya que lo "antinatural" ahora se transforma en natural. De esta manera, a la función inhibitoria de la ovulación de estos compuestos le agregamos el conocimiento de las otras buenas acciones clínicas que tienen: equilibrio estrógeno-progesteronal en bajas dosis,

hipomenorrea confortable, disminución de la tensión y dolor menstrual y prevención de enfermedades dependientes de los estrógenos (endometriosis, pólipos, miomas, quistes) y, a largo plazo, menor incidencia de cáncer de ovario, de endometrio y de enfermedad mamaria benigna.

Si llevamos a la práctica estos conceptos es imprescindible la capacitación del ginecólogo en medicina general, para que conozca al detalle las indicaciones y contraindicaciones de los diversos anticonceptivos hoy disponibles, tanto sean de barrera como hormonales. De lo que se trata finalmente, es de indicar el método ideal para cada tipo de paciente de manera personalizada, explicitando con claridad su correcta utilización y, en el caso de los hormonales, previniendo los síntomas indeseables que pueden presentarse en los 2 o 3 primeros meses de la toma. Felizmente, hoy el ginecólogo y el médico de atención primaria cuentan con muy diversas fórmulas anticonceptivas hormonales, tanto en la cantidad de etinilestradiol de los compuestos (30, 20 y 15 µg) como de los distintos progestágenos (desogestrel, gestodeno, drospirenona, dienogest).

Además, adecuar el más conveniente a cada usuaria es un verdadero ejercicio de clínica médica, lo cual requiere la capacitación necesaria para su correcta indicación y su vía de administración (oral, inyectable, transdérmica). Se busca, además del efecto anticonceptivo, neutralizar los síntomas indeseables que la mujer puede presentar (tensión premenstrual, algomenorrea, hipermenorrea, acné, seborrea, hipertrichosis, sobrepeso, retención hidrosalina, cefaleas, etc.).

Así el método será mejor tolerado y aceptado para conseguir un uso prolongado. En las mujeres con pareja estable esta actitud debe ir acompañada de asesoramiento respecto de cuál es la edad reproductiva más adecuada para que puedan ir planificando, dentro de lo posible, la cantidad de hijos que desean y pueden tener.

Clases sociales bajas

Diseñar de acuerdo con las condiciones socioeconómicas de la población dos posturas y estrategias diferentes relacionadas con la salud reproductiva causa, de sólo pensarlo, una irritación emocional intensa porque se trata de una injusta y ya crónica inequidad social. Pero negar la realidad sólo nos hará equivocar el plan de acción y malgastar los recursos existentes.

Después de trabajar más de 30 años simultáneamente en el hospital público y en la práctica privada no dudo en expresar que las estrategias de acción, si queremos ser medianamente eficaces, deben ser diferentes.

Para ello hay que ser coherente y comulgar con la postura de que una de las armas para luchar contra la pobreza crónica es que las parejas puedan regular la cantidad de hijos que pueden sostener, alimentar y sobre todo educar de acuerdo con sus posibilidades económicas presentes.

En esta situación es poco lo que el ginecólogo puede hacer en la consulta individual si no cuenta con un respaldo institucional y profesional que lo apoye en su acción. En planificación familiar no sólo se trata de evacuar la consulta puntual sino de sostener en el mediano y largo plazo el método regulador prescrito y adoptado por la futura usuaria.

Para ello es necesario contar con consultorios adecuados, tanto en atención primaria (centros de salud) como secundaria (hospitales públicos), relacionados con la salud reproductiva en general y la planificación familiar en particular. Además deben estar equipados con el material didáctico necesario para que la mujer o la pareja comprenda

correctamente las diferentes opciones de los métodos anticonceptivos con que cuenta, así como su uso correcto. Dicho consultorio, además de tener el instrumental adecuado para poder realizar exámenes clínicos y ginecólogos básicos, debe ser provisto con el suministro periódico de los diferentes anticonceptivos por parte del Ministerio de Salud para garantizar así la gratuidad del servicio ofrecido y su necesaria continuidad.

Finalmente, es muy operativo que integren dicho consultorio profesionales de otras disciplinas (médicos clínicos, enfermeros entrenados) entre los cuales destaco a la trabajadora social como una profesional muy idónea para la tarea de lograr la comprensión, por parte de la usuaria, acerca del método indicado y, sobre todo, lograr su mantenimiento en el tiempo.

En nuestro Programa de Adolescencia mejoramos notablemente el porcentaje de adolescentes que al año continuaban utilizando el método anticonceptivo adoptado cuando incorporamos la trabajadora social a nuestro equipo de trabajo.

Por todo lo expuesto queda claro que la consulta por anticoncepción se transforma en una verdadera consejería, para lo cual el profesional capacitado debe seguir una metodología de acción normatizada para que sea realmente operativa.

Consejería orientada a los jóvenes

Orientar a jóvenes es muy diferente de asesorar a adultos. Los adolescentes no han desarrollado en muchos casos la capacidad para pensar en abstracto y actúan en forma concreta sólo en su presente. Por otra parte, al momento de la consulta puede tratarse de un adolescente en etapa temprana (12 a 15 años), tardía (16 a 19) o joven (20 a 24) y necesitan atención diferenciada.

En resumen, los principios básicos de la consejería para jóvenes son:

- Centrarse en las necesidades de los adolescentes.
- Respetar a los jóvenes por lo que son, no por lo que hacen.
- La consejería no da directivas.
- Debe reconocer las fortalezas y recursos de los jóvenes.
- Prestar atención a la historia personal.
- Ofrecer información sobre salud sexual y reproductiva con confidencialidad.



Las aptitudes del consejero orientado a los jóvenes deben ser: tener conocimiento sobre salud sexual y reproductiva; habilidad para comunicar, para entrevistar y para evaluar; observar códigos de ética profesional, y conocer sus propios límites de conocimiento.

¿Quiénes deben ejercer las consejerías?

Profesionales de la salud: médicos, trabajadores sociales, psicólogos y educadores, *todos debidamente capacitados*.

Es conveniente además, por su efecto multiplicador, capacitar a los jóvenes para que ellos a su vez asesoren a sus pares, con resultados muy efectivos (promotores de salud).

¿Qué temáticas básicas deben desarrollarse?

Crecimiento y desarrollo normal en la adolescencia, cambios puberales y psicológicos; factores protectores y factores de riesgo del proceso adolescente; anatomía y fisiología del aparato genital masculino y femenino, ciclo menstrual, fecundación y embarazo; identidad sexual, género, sexualidad normal y patológica, enfermedades de transmisión sexual, abuso sexual; regulación de la fertilidad, métodos anticonceptivos; derechos humanos y reproductivos.

¿Dónde ejercer las consejerías?

En los llamados Centros de Salud para jóvenes, normatizados por la OMS; a nivel individual, en los consultorios médicos; en diversas actividades sociales comunitarias; en las escuelas, como actividad programada.

En la Argentina, desde 2002, la planificación familiar también es un derecho, al promulgarse la Ley 25.673 que crea el Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable. Además, debemos agregar la reciente aprobación de la obligatoriedad de impartir educación sexual en las escuelas y también la Resolución 619 del Ministerio de Salud, que crea oficialmente el Programa Nacional de Salud Integral de la Adolescencia.

Este gran apoyo legislativo brinda a futuro un gran marco de referencia para implementar a nivel nacional la adecuada educación sexual y reproductiva de los adolescentes y jóvenes en particular.

Ahora hay que pasar de la letra a la acción. Si miramos hacia atrás con perspectiva mucho se ha hecho, pero aun más es lo que está por hacerse.

Bibliografía recomendada

1. Méndez Ribas JM y col. Enfoque actual de la adolescente por el ginecólogo. Ed. Ascune, Bs. As., 2ª edición, 2005.
2. Anticoncepción del siglo XXI. AMADA, Bs. As., Ed. Ascune, 2005.

3. Molina R y col. Salud sexual y reproductiva en la adolescencia. Ed. Mediterráneo, Chile, 2003.
4. Dulanto E. El adolescente. Ed. McGraw-Hill, México, 2000.
5. Recomendaciones para la atención integral de la salud de los adolescentes. Serie OPS/FUNAP N° 2,

diciembre 2000.

6. Maddaleno M y col. Modelo de consejería orientada a los jóvenes. Guía para proveedores. Ed. OPS, 2005.
7. Maddaleno M y col. La salud del adolescente y el joven. Publicación científica N° 552, OPS. 1995.

Economía de la gestión en los sistemas de salud. De la eficiencia y la efectividad a las cuestiones éticas

The economics of clinical and health management. From efficacy and effectiveness to ethical issues

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Sergio Del Prete

Doctor en Medicina, Magíster en Administración de Servicios de Salud UCES, Especialista en Economía de la Salud CIESS, Subsecretario de Coordinación de Políticas de Salud, Ministerio de Salud Provincia de Buenos Aires, La Plata, Argentina

Introducción

Según Vicente Ortún, *"la gestión se basa en experiencias, en los contactos, en las intuiciones, en la capacidad de adaptación del gestor al medio y, aunque probablemente todavía sea mayor el problema de lo que se conoce y no se aplica que el de la ignorancia, cada vez se precisará más del conocimiento"*.¹

Cuando los médicos observan un paciente, y tratan de interpretar sus signos y síntomas, se dan cuenta de la interacción en un mismo ámbito –el cuerpo humano– entre la bioquímica, la fisiología, la anatomía, la semiología, la patología y la farmacología. Pero si esa misma observación se hace desde el lado de la gestión clínica integral, la complejidad de las interacciones es mayor. En la enseñanza tradicional de la medicina nunca se mencionó que lo que se denomina el proceso de producción de salud –que se pone en marcha cada vez que alguien se transforma de individuo en paciente y consume "unidades de salud"– implica una función de producción con una combinación diferente de recursos según cada enfermedad, para producir bienes o servicios intermedios y finales, que se denominan respectivamente consultas, prácticas, internaciones, cirugías, cuidados intensivos e intermedios, partos y egresos, que tienen costos y es de lo que trata la economía de la salud.

El uso y la combinación de una multiplicidad de insumos y recursos en una misma persona, el accionar de quien los escoge, cómo los transforma en prácticas e intervenciones, cómo se pagan éstas, cuánto es su costo parcial y final de producción, la relación costo-efectividad y otras cuestiones afines para alcanzar los beneficios esperados, constituyen el escenario cotidiano en el cual médicos y otros profesionales de las ciencias de la salud interactúan dentro de lo se ha dado en llamar genéricamente la "cuestión sanitaria".²

A la pregunta ¿cuánto debe saber un profesional de las ciencias de la salud sobre economía y gestión clínica y sanitaria?, la respuesta es: lo suficiente para la incorporación básica de criterios de eficiencia respecto de su accionar como sujeto económico de la política sanitaria desde las perspectivas social y médica, y desde los valores sociales y las evidencias científicas.² En la actualidad, aun es sesgada y heterogénea la visión de una práctica médica auxiliada por la economía de la gestión sanitaria. Por ejemplo, no se enseña dicha disciplina ni en la academia, en el pregrado, ni se la incluye en los programas de salud, debido a varias opiniones dispares desde la ciencia médica que parecen transformarse en cuestiones paradigmáticas, aunque de valor relativo y con una cierta carga de falacia:

- la economía de la salud es una disciplina relativamente muy nueva y como fue impulsada por algunos organismos supranacionales como parte de las reformas de los sistemas de salud, adscribe al neoliberalismo o es su caballo de Troya;

- es una disciplina destinada solamente a llevar los números del sistema y a justificar ajustes y racionalizar el uso de los recursos, sin reconocer su importancia en dar racionalidad al gasto sanitario;

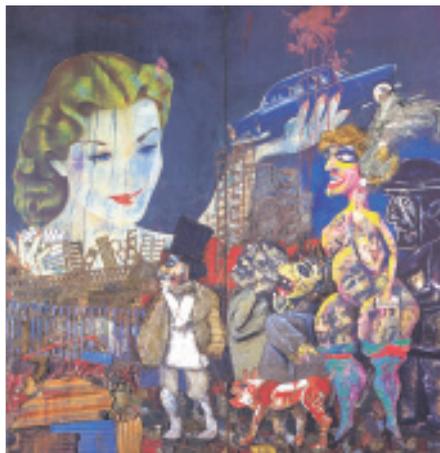
- la salud no es un negocio. Y no tiene precio. Pero es imposible dejar de reconocer que tiene costos. Ahora bien: para un profesional en salud lo más importante del estudio de la economía pareciera ser aprender a entender cómo

piensan los economistas. Pero lo más necesario es reconocer cómo los profesionales de la salud y los usuarios-pacientes se mueven dentro de un mercado sumamente imperfecto, con niveles de oferta, demanda y perfiles de intercambio asociados a cuestiones particulares que lo definen económicamente, y en el cual interactúan recursos humanos, tecnológicos y materiales. Al mismo tiempo, y más allá de la finalidad o no de lucro –que puede coexistir dentro del sistema–, la gestión de obtener efectos sobre la salud –gestión clínica– es sensible al análisis de costos y al estudio de la utilidad de

tales costos, y porque esto debería estar relacionado no sólo con el beneficio de resultados, sino con la efectividad de éstos en relación con dichos costos.³

Economía de la gestión sanitaria

La economía es la ciencia del comportamiento social que estudia la asignación racional de los recursos escasos, susceptibles de usos alternativos para la obtención de un conjunto ordenado de objetivos. Su objeto en general es ocuparse de los procesos sociales de producción, distribución y consumo de bienes y servicios que históricamente demanda la sociedad con relación al nivel de desarrollo técnico y tecnológico alcanzado. Analiza los problemas derivados de la insuficiencia y aplicación alternativa de los medios o recursos para atender todas las necesidades humanas imaginables, que se suponen teóricamente infinitas; ocupándose del estudio de cuanto se relaciona con la financiación, producción, distribución y consumo de los bienes y servicios. Como ciencia fáctica usa el método científico, mediante el cual realiza abstracciones de la dinámica social, aislando el campo económico de los otros. De esta forma procede a analizar los factores o variables que afectan su funcionamiento. Al utilizar un método propio, la modelización económica, el economista elabora hipótesis para concluir con la teorización de que –de cum-



plirse ciertas condiciones mínimas llamadas supuestos (las cuales deben ser relevantes, pertinentes y convenientes con la realidad), se pueden inferir ciertos comportamientos en el ámbito de lo real.

Ante las dificultades que afrontan los diferentes sistemas sanitarios, la economía ha impuesto una realidad de la cual los servicios de salud no pueden abstenerse. La velocidad de ajuste que puede existir entre oferta y demanda en el mercado sanitario no suele ser tan significativa como para necesitar alcanzar rápidamente un nuevo punto de equilibrio a tono con el desplazamiento de alguna de ellas. Si bien pueden establecerse relaciones constantes dentro de un esquema teórico de curvas de interacción –al estilo del análisis microeconómico– los comportamientos de ambas muchas veces no suelen ser asociados.⁴ Por tal motivo, las variaciones que pueden exhibir expresadas como “movimientos” o “desplazamientos” de sus curvas correspondientes, están sujetas al aumento o reducción de los ingresos (renta) o al nivel de cobertura de los seguros, del lado de la demanda, o al incremento de la capacidad instalada, recursos humanos o tecnología, del lado de la oferta.

Por su parte, los sistemas de salud se asemejan a una empresa muy diferenciada y súper especializada de producción de servicios, en la cual se combinan factores de producción (recursos humanos, equipamiento, insumos, etc.) a fin de obtener productos intermedios y finales, con la particularidad de que el proceso de producción es diferente para cada persona.

La producción de servicios de salud –independientemente de quién los provea y de cómo sean financiados– es por lo tanto una actividad económica como cualquier otra. Y está sujeta a la condición de eficiencia.

Ahora bien. Esto corresponde a la variante mecanicista del complejo médico-industrial. Pero dentro de las múltiples instancias propias de una función de producción sanitaria determinada, y más allá de la racionalidad económica que pueda aplicarse a su análisis específico, resulta imposible de obviar el componente ético de la práctica profesional. Dicho principio ético establece no sólo que nadie debe quedar sin recibir tratamiento efectivo y apropiado, sino que la efectividad clínica de la atención médica y la eficiencia social de la asignación de recursos no deben quedar englobadas dentro del conflicto que surge entre información y valores del médico y su comportamiento respecto de la desinformación natural de la demanda frente a la enfermedad.⁵

Precisamente, esta imperfección del mercado sanitario que surge de la particular relación de “agencia incompleta” entre médico y paciente, es el resultado de la sorpresa que la enfermedad resulta para el segundo y la búsqueda de consejo médico para orientarse respecto de las decisiones a adoptar. La necesidad de asistencia quedará determinada por el médico en función de la cantidad de unidades de salud que deberá consumir el paciente para recuperar la salud hasta el nivel esperado. Es en tal relación donde el médico inicia, en nombre y por delegación del paciente, la cantidad y tipo de asistencia apropiada destinada al diagnóstico y tratamiento del problema.

El dilema ético es que el propio médico determina la elección de las mejores alternativas para la resolución del problema de salud, siendo en ocasiones proveedor parcial o total de tales servicios. Como sugiere Zweifel, elige el tratamiento considerando no sólo el criterio profesional, sino sus incentivos económicos. La demanda se comportará como totalmente inelástica si el paciente tiene seguro, ya que el valor total del tratamiento no se verá limitado por una variable presupuestaria individual, sumado a que acepta que lo recomendado por su médico es correcto.⁶

El médico es quien define el costo de oportunidad de tomar determinadas decisiones económicas a partir de sus decisiones sanitarias diagnósticas o terapéuticas (los actos médicos tienen costos) y genera gastos mayores o menores respecto de otros pacientes, de forma tal que la provisión ilimitada puede ser tan equitativa como ineficiente, al no poder valorar el consumidor en forma racional la cantidad de asistencia que requiere.

Aquí subyace uno de los principales problemas de la regulación de las imperfecciones del mercado sanitario. El médico y el “complejo médico-industrial” del que forma parte como principal estructura operativa de la función de producción sanitaria dentro del sistema de salud, se transforman en causa y consecuencia del gasto del sector y su variabilidad. Tanto es así que los propios médicos constituyen un sector de peso relativo dentro de la actividad terciaria o de servicios de la economía nacional, ya que su actividad moviliza –a partir de la gestión clínica (microgestión)– más del 7% promedio del producto bruto interno (PBI) nacional, y el 6.9% del PBI latinoamericano.

En el presente trabajo, la cuestión de la microeconomía de la gestión clínica aparece como un factor esencial a analizar, en función de los criterios que los profesionales utilizan al momento de la toma de decisiones frente a sus pacientes. Más allá de que existan variaciones francamente arbitrarias en la forma como practican la medicina asistencial, ciertas cuestiones asociadas ponen en tela de juicio la manera en que éstos indican los tratamientos y las tecnologías en la gestión clínica, básicamente su efectividad y la uniformidad de criterio respecto de los mismos. En muchos casos la autonomía profesional, más la ausencia de explicaciones razonables como la morbilidad, la accesibilidad o las propias preferencias de los pacientes, establecen algunas dudas respecto del adecuado perfil de dichas prácticas y su contexto.⁷

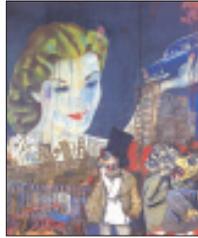
De allí cierto cuestionamiento respecto de la legitimidad de los criterios a partir de los cuales se toman decisiones en la gestión clínica diaria y la necesidad de incorporar al análisis de tales decisiones aspectos como la evidencia en función de la eficiencia, la eficacia y la efectividad de las prestaciones, así como las razones existentes entre la variabilidad de la práctica profesional, los costos de la atención de salud y la necesidad de vincular paradigmas económicos con cuestiones bioéticas y legales, que forman la base de la equidad en cuanto a la asignación de recursos.

Economía de la macrogestión sanitaria. Una vía hacia la búsqueda de eficiencia con equidad

Suele decirse que la dimensión territorial de la gestión sanitaria es el punto desde donde se logra visualizar mejor la congruencia entre demanda y oferta de servicios de salud. Por un lado, a partir de la mayor proximidad entre la prestación del servicio de salud y el paciente. Y por otro, ciertas cuestiones políticas e institucionales vinculadas a la mayor eficiencia institucional inducida por la competencia local. Precisamente, cuestiones como la descentralización suelen ser respuestas adecuadas a la búsqueda de una mayor eficiencia en la asignación funcional del gasto sectorial, así como de la efectividad de las políticas públicas de salud, implementando una serie de instrumentos económicos que permitan acercar las decisiones a los usuarios del sistema de salud y a la vez mejorar cuestiones históricas como las transferencias financieras, asociando incentivos a la gestión sanitaria integral.⁸

Cuando se analiza el mercado desde su visión tradicional, los resultados de una gestión eficiente se expresan como incremento de las ganancias privadas y no como mejora

complementaria de la eficacia social. En un mercado competitivo, la eficiencia implica no sólo reducir costos sino aumentar la calidad de los resultados, como objetivo para apropiarse de una mayor cuota de mercado. Cuando se trata de monopolios naturales (servicios estatales) u oligopolios artificiales o no naturales (ciertos servicios privados o privatizados), la cuestión de la eficiencia no puede ser apropiada por la competencia, sumado a que el precio resultante de prestar el servicio resulta mucho más elevado que el costo marginal de producirlo (precio de monopolio).



En un mercado imperfecto como el sanitario, integrado por oligopolios de proveedores del lado de la oferta, y oligopolios de consumidores/pacientes vía aseguradores públicos, semipúblicos o privados del lado de la demanda –en un entorno en el que priva la asimetría de información– ciertos mecanismos propios de uno u otro sector pueden afectar la eficiencia y la equidad, dejando a los consumidores individuales inermes y enfrentados a barreras que condicionan desigualdades y erosionan la eficacia social del sistema de salud. Tal el caso de la selección de riesgo o *descreme* (*cream skimming*) por la cual se elige aquellos que menos probabilidades tienen de discriminar gastos en función del bajo riesgo de incidencia de enfermedad, o de la segmentación artificial del mercado creando nichos sobre la base de la sustitución tecnológica que permiten diferenciar producto con elevación del costo, a lo que se suma la exclusión de cobertura para condiciones de enfermedad preexistentes o bien la información sesgada en la relación cobertura/calidad.

¿Puede la economía en el campo sanitario ayudar al logro de mayor eficiencia y a partir de ella alcanzar la equidad que se diluye en otros campos de la esfera social? Ciertamente, la economía de la gestión sanitaria incorpora componentes normativos que procuran definir las intervenciones y sus consecuencias en relación con la forma de provisión más eficiente y equitativa entre las diversas alternativas posibles.⁹ Resulta difícil introducir en la medicina conceptos de racionalidad económica. Más aun cuando priman juicios de valor y cuestiones éticas. Pero ciertos esquemas de análisis económico aplicados al sector salud han posibilitado incorporar los conceptos de eficiencia y eficacia en la gestión integral de los recursos con que se cuenta, así como analizar los procesos que configuran la producción de los servicios de salud, identificar sus costos de producción y de transacción y evaluar costo-efectivamente los resultados, midiéndolos a su vez en términos de productos intermedios y finales.

Tanto los consumidores como quienes los aseguran, más los que prestan servicios de salud y los que proveen insumos (medicamentos, etc.), se integran en las funciones de financiación y provisión de los servicios, de disponibilidad de información relevante acerca de costos y beneficios y de conocimientos respecto de la calidad de los servicios o tratamientos. En este “cuadrado funcional”, el Estado es quien debe mantener el poder de coerción, basado en la regulación y el control, con el objeto de maximizar el bienestar de la sociedad y evitar exclusiones e inequidades. Mediante mecanismos de regulación es posible establecer reglas de juego que permitan cierto equilibrio en el sistema, mejorar la equidad, garantizar calidad, disminuir costos artificiales y satisfacer la necesidad real de los beneficiarios.

La política regulatoria, si cuenta con normas precisas y transparentes, trasciende la concepción restrictiva de proveer sólo incentivos adecuados para garantizar un óptimo de eficiencia dentro del libre juego de los actores del mer-

cado sanitario, para extenderse a aspectos concretos de ciudadanía y sus derechos. No sólo permite resguardar intereses, sino que evita la exclusión de diferentes sectores sociales sin poder de renta a partir de la lógica del consumidor que posee el mercado. En este marco, el Estado retiene para sí la potestad de “gobernar” el mercado sanitario, transformándose en sostén básico y salvaguarda de la equidad social.¹⁰ De allí que

el establecimiento de un adecuado poder regulador de la producción y distribución pluralista descentralizada de los bienes y servicios de interés público deba ser el instrumento para corregir inequidades y preservar la eficacia social del sistema de salud.

En el campo de la justicia distributiva, si bien eficiencia y equidad son términos casi antagónicos y requieren ser tratados en forma separada, hay un aspecto central que los une y que tiene que ver con los distintos valores sociales que dan lugar a juicios respecto de uno y otro. Algunos se basan en preferencias individuales, mientras otros provienen de valores extrínsecos a lo individual; por ejemplo, criterios filosóficos de tipo moral vinculados con el derecho al resultado del propio esfuerzo, o a la concepción *rawlsiana* de la justicia.

Quizá llegado este punto haya que dejar sentado que, frente al mercado sanitario, la intervención estatal adquiere sentido básicamente como regulación no sólo económica sino, lo más importante, social.

Las regulaciones deben establecer las condiciones mínimas, instrumentos y procedimientos de penalización para que puedan alcanzarse los objetivos sociales en salud, evitando las distorsiones o las presiones corporativas. Sólo así puede lograrse preservar un cierto orden en las relaciones de producción, comercialización y distribución de los recursos sanitarios (ejercicio profesional, parámetros de calidad institucional y prestacional, precios de medicamentos e insumos, transferencia tecnológica, investigación, etc.) en función de los principios básicos de solidaridad y equidad.¹¹

Planteado en términos de protección de los derechos de ciudadanía aplicados a la salud, la intervención regulatoria permite tratar ésta como un bien cuasi público –un “bien meritorio”– a mitad de camino entre el concepto de lo público y lo privado. Al incorporarle “valor de naturaleza no comercial”, el Estado procura, desde lo económico, generar un efecto redistributivo sobre la financiación disponible para dar cobertura, sobre la base de los derechos sociales y constitucionales vigentes, y también por consideraciones de equidad, evitando que la búsqueda de eficiencia se desentienda de la misma. Fortalece así la obligación del Estado de preservar el carácter de “bien social” de la salud, independientemente del que adquieran los submercados que conforman los servicios de salud y de cómo se interrelacionen para dar respuesta a la enfermedad.

Economía de la microgestión sanitaria. El impacto de las decisiones

Si la ecuación productos/procesos/resultados en la gestión sanitaria se expresa económicamente como un costo de oportunidad, tratar eficazmente la enfermedad no resulta un simple problema de costos sino, por el contrario, una compleja combinación entre asignación y aplicación técnicamente eficiente y humanamente racional de los recursos disponibles, dejando de lado cuestiones contables.

En el escenario de la salud, tal como lo establece Ortún, “la mayor parte del gasto sanitario se debe a un aumento de la prestación real media por persona (cantidad y calidad de la atención médica provista) debido a una población más informada y a la incorporación constante de innova-

ciones tecnológicas tanto de productos (fármacos)¹² como de procesos (técnicas de diagnóstico y tratamiento)". Particularmente, todo esto es condición de la microgestión clínica, dado que la práctica de la medicina se caracteriza por la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre y bajo condiciones clínicas que no poseen un marco de efectividad contrastada, lo que lleva muchas veces a la aplicación de tecnologías de baja o dudosa efectividad.¹³

Como en salud la oferta es capaz de articular su propia demanda (ley de Say de la economía clásica), una eventual sobreoferta de recursos puede compensarse a partir de inducir su mayor utilización.¹⁴ Es llamativa la imposibilidad del propio mercado de la salud para regularse racionalmente, establecer una competencia eficiente entre sus agentes económicos y no comprometerse irracionalmente en una escalada de costos, más aun cuando la diferenciación alcanzada por la propiedad de tecnología de punta permita competir eventualmente por calidad y complejidad. Naturalmente, existen controversias en relación con la diferencia entre beneficio individual/beneficio colectivo, entre los criterios de eficiencia y equidad en la asignación de recursos y en cuanto a la dificultad para definir quién y en qué condiciones asume el costo de oportunidad de no ofrecer un determinado tratamiento o producto a pacientes individuales.

La demanda habrá de comportarse como totalmente inelástica si el paciente tiene un seguro de cobertura de gastos, ya que el costo final del tratamiento no se halla limitado por una variable presupuestaria individual, más aun si acepta de hecho que el tratamiento recomendado por su médico es el correcto.¹⁵ Todo esto se ve favorecido por cierta debilidad de origen de los aspectos microrregulatorios del modelo sanitario. En este escenario, se suma la aleatoriedad de resultados de ciertas tecnologías novedosas dentro de un esquema de constante innovación *schumpeteriana* con escasa o nula efectividad comprobada, lo que conlleva a una serie de encrucijadas éticas y económicas.

Se hace notorio un avance sostenido del complejo médico-industrial sobre la frontera de lo ético. Y nuevamente, el dilema ético reside en que la necesidad de asistencia viene determinada por el médico en función de la cantidad de "unidades de salud" que se supone deberían consumirse para recuperar la salud hasta el nivel esperado, en el punto donde el costo marginal de proveerla iguala al beneficio marginal de recuperarla.

En el último tiempo es evidente la mayor controversia entre los criterios de eficiencia y de equidad en la microasignación de recursos, básicamente centrados en el conflicto entre el desarrollo tecnológico y cierta "eficiencia utilitarista", en la cual no sólo se desconoce la efectividad de los resultados sino los costos de cada intervención. Precisamente en la microgestión sanitaria el médico resulta ser el agente económico fundamental del sistema, ya que asigna más del 80% de los recursos financieros en millares de decisiones diagnóstico-terapéuticas tomadas diariamente en razón de su autonomía profesional y ante condiciones de incertidumbre y variabilidad de criterios, para lo cual gestiona, coordina y motiva a otras personas del propio servicio o de servicios centrales y de apoyo.

Para cada acto médico existe una relación entre paciente y profesional estrictamente individual y regida por los principios básicos de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Pero la decisión médica individual, aplicada a situaciones clínicas particulares, se presenta como motorizador del gasto. Agotadas las posibilidades de tratamiento de alta efectividad, queda abierta la variabilidad de criterio, situación cuyos límites son tanto ético-médicos como eco-

nómicos. Y precisamente en este contexto, los límites bioéticos y económicos entre máxima beneficencia y no maleficencia —en la práctica— son difíciles de establecer, y más difíciles aun de controlar. Circunstancias como la denominada "regla del rescate" resultan polarizadoras del gasto, especialmente cuando no existen suficientes evaluaciones costo-efectivas sobre las consecuencias económicas que se derivan de las decisiones tomadas.

Le "regla del rescate" constituye el punto límite en el cual se entrecruzan costo y efectividad para delimitar que una unidad más de salud, y su costo implícito (costo marginal) no genera simultáneamente una unidad más de beneficio (utilidad marginal) en términos de efectividad clínica. El desarrollo tecnológico, el dilema ético, la cuestión económica y la responsabilidad profesional se entremezclan difusamente frente a la equívoca percepción de la sociedad respecto de las posibilidades reales de intervención que la tecnología ofrece para preservar o recuperar la salud perdida.

La transmisión de información referida a la medicina y sus posibilidades terapéuticas, con juicios de valor por parte de los medios de difusión, abre expectativas en la comunidad a menudo asimétricas en relación con la posibilidad de respuesta efectiva, y pueden tener graves consecuencias jurídicas y sociales.¹⁷ De allí que también cierta cuestión ética en la información de los avances médicos, tecnológicos y de investigación aplicada o en fase experimental por parte de la prensa debería ser un principio central de toda noticia, teniendo en claro que cualquier información o noticia no debería condicionar la priorización de lo individual sobre el beneficio colectivo, ya que la política sanitaria exige procurar que los recursos existentes se asignen y distribuyan de acuerdo con el interés global de la sociedad, y no sólo según el bien individual de cada paciente.

Cuando se ha superado la posibilidad de respuesta clínica efectiva, comienza automáticamente la ineficiencia de costos. En este punto de la microgestión se hace necesario gestionar la perspectiva social de la regla del rescate resolviendo su problema científico, ético y económico, y al mismo tiempo gestionar la perspectiva médica que ésta posee. Para lograrlo es necesario llenar el vacío entre eficacia y efectividad de tecnologías, productos y procesos mediante la investigación de los resultados, para reducir los márgenes de variabilidad de criterio y monitoreando la costo-efectividad de las intervenciones médicas, y procurar en forma simultánea una mejora en el aspecto legal de la responsabilidad profesional. La cuestión reside en establecer límites en el cruce entre costo-efectividad y "regla del rescate", y al mismo tiempo evitar la aplicación indiscriminada de técnicas de apoyo vital y tratamientos no adecuados a pacientes con muy escasa o ninguna posibilidad de recuperación, así como el uso de nuevas tecnologías en alternativas de efectividad escasa o desconocida.

Si en la macrogestión priorizar es decidir entre dos o más programas o finalidades alternativas, en la microgestión priorizar consiste en tomar decisiones unilaterales que afectan directamente al individuo-paciente. En ambos casos se requiere incorporar el correspondiente costo de oportunidad de las mismas.

En tal sentido, la etapa de la medicina basada en la evidencia debería comenzar a virar perceptiblemente hacia la medicina basada en la eficiencia, centrada en la necesidad de alcanzar la mejor ecuación costo-resultado de las alternativas terapéuticas, al tiempo de permitir que los recursos existentes se asignen y distribuyan en función del interés global de la sociedad y no sólo del bienestar individual del paciente.

«Conviene tener claro que todo dependiente es una persona con discapacidad, sin embargo, lo contrario no siempre es cierto.»

Analizan las características de la población dependiente española con *derecho a ayudas*

Analysis of characteristics of dependent individuals claiming benefits in Spain

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Irene Albarrán Lozano
Cronista Invitada de SIIC
Profesor Visitante, Universidad Carlos III de Madrid, Madrid, España

Uno de los principales objetivos del llamado "Estado del bienestar" es lograr la protección de sus miembros más débiles y permitirles llevar una vida lo más digna posible.¹⁻³ Una de las últimas fronteras de los sistemas de protección social se encuentra en la atención a las personas dependientes. De hecho, no son muchos los países que cuentan con mecanismos adecuados para llevar a cabo esta tarea. Desde 2007, España se ha incorporado a este grupo, merced a la aprobación de la normativa referida a tal fin y a la puesta en marcha del denominado Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (SAAD). Las disposiciones legales que lo regulan son la Ley 39/2006,⁴ de Promoción de la Autonomía personal y Atención a personas en situación de Dependencia (LAAD) y el Real Decreto 504/2007,⁵ por el que se aprueba el Baremo de Valoración de la situación de Dependencia establecido por la LAAD (BVD).

Para hacer posible una correcta atención a las personas afectadas por la dependencia se hace preciso conocer no sólo su número sino también las características y necesidades de estas personas. Este trabajo se centra en la estimación y análisis de la población dependiente española a partir de la aplicación de la LAAD y el BVD. Para ello, se utilizarán diversas técnicas multivariadas sobre la información estadística disponible, la Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud (EDDES). Con ello se persigue tener una idea lo más precisa posible del alcance real de este problema en España, teniendo presente que bajo el mismo e idéntico concepto de dependencia se esconden múltiples y heterogéneas realidades que requieren atenciones muy diferentes y que, por tanto, tendrán repercusiones muy distintas a la hora de proceder a la asignación de recursos.

A la vista de los resultados obtenidos en investigaciones anteriores centradas en la población dependiente española,^{6,7} esta investigación profundiza en el estudio de la población dependiente con derecho a ayudas según la legislación vigente en España.

Un hecho a tener en cuenta es la enorme relación que existe entre los conceptos de discapacidad y dependencia. Aunque más adelante se expondrán con más precisión, conviene tener claro que todo dependiente es una persona con discapacidad, sin embargo, lo contrario no siempre es cierto. El esquema de trabajo comienza con la aplicación de la LAAD y del BVD sobre la población recogida en la EDDES para obtener una idea lo más certera posible del

número de individuos considerados. Una vez que se han seleccionado los individuos que, de acuerdo con la normativa española, son considerados dependientes, se los valora y se estudian aquéllos que tienen derecho a percibir ayudas. Se procede a la clasificación de estas personas y a la utilización de técnicas de análisis multivariado para obtener perfiles lo más diferenciados entre sí e indicar los factores determinantes que más influyen en la valoración de la dependencia con el fin de tener derecho a percibir ayudas públicas.

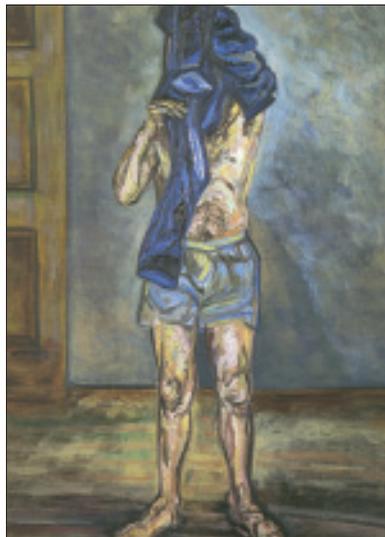
Para clasificar a las personas en situación de dependencia existen varios criterios⁸ basados en la consideración del número y naturaleza de las actividades consideradas o bien en las diversas escalas de capacidad funcional muy utilizadas en el ámbito clínico-sanitario, tales como los índices de Katz,⁹ Lawton y Brody,¹⁰ por ejemplo, o bien en la utilización de técnicas multivariadas, al igual que otras investigaciones anteriores.^{6,7,11}

En este trabajo se analiza el efecto que variables de diversa naturaleza, como las discapacidades padecidas, su gravedad, la edad, el sexo o el estado civil, tienen a la hora de identificar diferentes perfiles. Además, se analiza la influencia que tienen dichas variables en la valoración de la situación

de dependencia. Tras la definición de los perfiles diferenciados y la determinación de los factores más influyentes es posible disponer de una idea más clara sobre las diversas situaciones y realidades de la dependencia y, así, enfocar su atención y cuidado sobre la base de un planteamiento más adecuado y acorde a cada situación. Así, es posible ofrecer una mejor respuesta a las necesidades generadas a consecuencia de la situación de dependencia.¹²

Existen numerosos estudios sobre discapacidad y dependencia a nivel internacional que ponen de manifiesto la existencia de correlaciones entre el padecimiento de alguna discapacidad, sobre todo con el sexo y la edad.¹³⁻¹⁵ Otros estudios^{16,17} justifican la necesidad de diferenciar comportamientos, confirmando la utilidad de tratar conjuntamente variables de diversa índole para mejorar el conocimiento de las distintas realidades que se recogen bajo la situación de dependencia determinando perfiles.

Es necesario señalar qué actividades cotidianas están asociadas a la dependencia. La mayoría de los trabajos especializados se centran en las actividades de la vida diaria (AVD) definidas por Katz, Ford, Moskowitz y col.⁹ y por Lawton y Brody.¹⁰ Sin embargo, en este estudio se han



considerado como AVD las establecidas en la LAAD y las señaladas expresamente en el BVD. En concreto, dichas actividades son: comer y beber, regulación de la micción/defecación, lavarse, otros cuidados corporales, vestirse, mantenimiento de la salud, transferencias corporales (sentarse, acostarse, ponerse de pie, transferir el propio cuerpo mientras se está sentado o acostado), desplazarse dentro del hogar, desplazarse fuera del hogar y tomar decisiones.

Estas discapacidades, siguiendo la clasificación utilizada por la EDDDES, pueden agruparse en cinco bloques: *aprender*, que incluye aprender, aplicar conocimientos y desarrollar tareas (reconocer personas y objetos y orientarse en el espacio, entender y ejecutar órdenes sencillas así como realizarlas); *desplazarse* (cambiar y mantener las posiciones del cuerpo; levantarse, acostarse, permanecer de pie o sentado; desplazarse dentro del hogar), *desplazarse fuera del hogar* (deambular sin medio de transporte; desplazarse en transporte público; conducir vehículo propio [entre los 18 y los 75 años]), *cuidados* o cuidar de sí mismo (asearse solo: lavarse y cuidar su aspecto; controlar las necesidades y utilizar solo el servicio; vestirse-desvestirse y arreglarse; comer y beber) y *tareas* o realizar las tareas del hogar en mayores de 10 años (hacer compras y controlar los suministros y servicios; cuidarse de las comidas; limpieza y planchado de la ropa; limpieza y mantenimiento de la casa).

Teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas, en los siguientes apartados se realiza, primero, una descripción detallada de la población española en situación de dependencia según los datos de la EDDDES. Posteriormente, utilizando análisis *cluster* no jerárquico y clasificación automática de interacciones por métrica chi cuadrado (CHAID), se obtiene una segmentación de la población estudiada, en función de las variables mencionadas, la gravedad de las discapacidades y la relación que tienen las variables consideradas en la valoración del grado de dependencia. Asimismo, se comprueban estadísticamente los grupos obtenidos y se confirma la diferenciación de comportamientos. Por último, se exponen las principales consecuencias extraídas tras el análisis de los resultados obtenidos.

Determinación y valoración de la situación de dependencia

Para poder llevar a cabo un análisis riguroso es necesario contar con información de partida que refleje adecuadamente el fenómeno que se desea estudiar. Sin embargo, éste es precisamente uno de los problemas que se pueden encontrar al intentar estudiar la dependencia en España. La razón de esta ausencia de datos estadísticos adecuados está en que la información básica utilizada en todos los estudios sobre el tema es la contenida en la EDDDES de 1999,¹⁸ mientras que la definición de dependiente que se utiliza en España es la recogida en la Ley 39/2006. El problema estriba en que cada una de ellas utiliza una clasificación diferente de las discapacidades. Así, la EDDDES considera las recogidas en la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías, CIDDDM de 1980,¹⁹ que era la que estaba vigente en 1999, momento de elaboración de la encuesta. Se identifican 36 minusvalías, cada una de las cuales lleva aparejada su nivel de gravedad, distinguiéndose entre moderada, grave y total. Todas las minusvalías se encuentran agrupadas en 10 blo-



ques, cada uno de ellos engloba varias discapacidades y son los siguientes (la cifra entre paréntesis es el número de discapacidades): visión (4), audición (3), comunicarse (4), aprender, aplicar conocimientos y desarrollar tareas (4), desplazarse (3), utilizar brazos y manos (3), desplazarse fuera del hogar (3), cuidarse de sí mismo (4), realizar las tareas del hogar (5) y relacionarse con otras personas (3). Por su parte, las discapacidades que se consideran en la normativa española son las correspondientes a la CIDDDM de 2001.

La EDDDES fue elaborada entre el Instituto Nacional de Estadística (INE), el Instituto de Migraciones y Servicios Sociales (IMSERSO) y la Fundación ONCE (Organización Nacional de Ciegos de España). Recoge información de 70 500 viviendas en las cuales se entrevistó a 218 185 individuos, todos ellos con al menos 6 años de edad. Para su elaboración se utilizó

la técnica del muestreo bietápico estratificado, siendo las secciones censales las unidades de la primera etapa y las viviendas familiares las de la segunda. A su vez, a cada persona elegida se le asocia un factor de elevación para evitar el sesgo en las estimaciones. A pesar de la distancia en el tiempo, es la única fuente estadística disponible sobre discapacidades en España con alcance nacional. Una vez indicada cuál es la fuente estadística de la cual se van a tomar los datos, el siguiente paso consiste en definir qué se entiende por persona dependiente, cómo se cuantifica esta situación y la determinación del número de personas en esta situación en España, en la fecha a cual está referida la EDDDES, es decir, 1999.

Para acercarnos al concepto de persona en situación de dependencia existen dos posibles enfoques. El primero, de carácter general, sería la aplicación a la población objeto de estudio de una definición ampliamente aceptada, como puede ser la emanada del Consejo de Europa, según la cual, dependiente es aquella persona que, por razones ligadas a la falta o pérdida de autonomía física, psíquica o intelectual, tiene necesidad de asistencia y/o ayudas importantes para realizar los actos corrientes de la vida diaria, y de modo particular, los referidos al cuidado personal.²⁰ Es decir, a partir de esta definición se puede concluir que para que una persona sea considerada como dependiente debe reunir tres requisitos: ha de padecer limitaciones o restricciones físicas o cognitivas, ha de ser incapaz de realizar determinadas AVD y, sobre todo, ha de contar con la ayuda de una tercera persona. El segundo enfoque supone acercarse al tratamiento de esta circunstancia pero en función de una normativa concreta, en este caso, la española. Este camino va a determinar quiénes y de qué forma tienen derecho a percibir ayudas públicas y quiénes no. Para ello se necesitan dos elementos: la definición legal de dependiente, recogida en el artículo 2 de la LAAD, y la cuantificación de la misma, tarea que se realiza a partir de la utilización del BVD. En concreto, la LAAD en su artículo 2 aborda una serie de conceptos básicos, entre los que destacan:

Dependencia: estado de carácter permanente en que se encuentran las personas que, por razones derivadas de la edad, la enfermedad o la discapacidad, y ligadas a la falta o a la pérdida de autonomía física, mental, intelectual o sensorial, precisan de la atención de otra u otras personas o ayudas importantes para realizar actividades básicas de la vida diaria.

Actividades básicas de la vida diaria (ABVD): tareas más elementales de la persona, que le permiten desenvolverse

con un mínimo de autonomía e independencia, tales como el cuidado personal, las actividades domésticas básicas, la movilidad esencial, reconocer personas y objetos, orientarse, entender y ejecutar órdenes o tareas sencillas.

El artículo 5 de la LAAD señala que los titulares de los derechos establecidos son los españoles que cumplan los siguientes requisitos: residir en el territorio nacional (y haberlo hecho durante cinco años, de los cuales dos deberán ser inmediatamente anteriores a la fecha de presentación de la solicitud; para los menores de 5 años el período de residencia se exigirá a quien ejerza su guarda y custodia), encontrarse en situación de dependencia en alguno de los grados establecidos siendo declarado *dependiente* por el órgano evaluador de la Comunidad Autónoma (unidad administrativa y política en la que está dividida España; actualmente hay 17 más dos ciudades autónomas) correspondiente y tener 3 o más años de edad. El artículo 26 de la LAAD establece que la situación de dependencia se clasificará en los siguientes grados:

Grado I. Dependencia moderada: cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria, al menos una vez al día.

Grado II. Dependencia severa: cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria dos o tres veces al día, pero no requiere la presencia permanente de un cuidador.

Grado III. Gran dependencia: cuando la persona necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria varias veces al día y, por su pérdida total de autonomía mental o física, necesita la presencia indispensable y continua de otra persona.

En cada uno de los grados de dependencia se establecerán dos niveles, en función de la autonomía de las personas y de la intensidad del cuidado que requiere. Los grados y niveles de dependencia, a efectos de su valoración, se determinarán mediante la aplicación del baremo que se acuerde en el Consejo Territorial y que fue aprobado reglamentariamente por el gobierno mediante Real Decreto 504/2007, antes citado.

El BVD es una escala de 0 a 100 puntos que cuantifica la intensidad de la dependencia. La escala de valoración es única para toda España, tal y como se recoge en el artículo 27 de la LAAD, y con ella se evalúa la capacidad de la persona para llevar a cabo por sí misma las AVD, así como la necesidad de apoyo y supervisión para su realización por personas con discapacidad intelectual o con enfermedad mental. El reconocimiento del derecho es expedido por la Comunidad Autónoma correspondiente y tiene validez nacional. El grado o nivel es revisable a petición del interesado, su representante o a instancias de las Administraciones Públicas. Para tener derecho a percibir ayudas públicas han de lograrse, al menos, 25 puntos. A partir de este umbral, y en función de la puntuación obtenida, la persona queda encuadrada dentro de alguna de las siguientes categorías: grado I nivel 1 (de 25 a 39 puntos) o nivel 2 (40 a 49), grado II nivel 1 (50 a 64 puntos) o nivel 2 (65 a 74) y grado III nivel 1 (75 a 89) o nivel 2 (de 90 a 100 puntos).

La puntuación final se obtiene de la suma de los pesos de las tareas en que la persona valorada no tiene desempeño (Anexo A del Real Decreto), ponderada por el coeficiente del grado de apoyo en cada tarea y el peso

de la actividad correspondiente (Anexo C del Real Decreto). En el caso de las personas con discapacidad intelectual o con enfermedad mental, así como con afecciones en su capacidad perceptivo-cognitiva, se empleará, además, una tabla específica de pesos de las tareas (Anexo B del Real Decreto), seleccionando como puntuación final aquella que resulte más beneficiosa para la persona valorada. En concreto, la determinación de la puntuación del baremo tiene dos fases:

Asignación de una puntuación a cada discapacidad o actividad que no puede realizar. Si la persona no sufre problemas mentales, la ponderación de esas discapacidades aparece en el anexo A. En el caso de que la persona tenga problemas mentales se le aplican dos tablas: las de los anexos A y B. La puntuación final del baremo será la mayor de las dos.

Asignación del coeficiente de grado de apoyo. Según la dificultad con la que realice o no realice las actividades señaladas en los anexos A y B, se multiplica la puntuación por estos coeficientes y se obtiene la puntuación final para las personas sin problemas mentales. La puntuación, en el caso de sufrir estos problemas, será la más alta de las dos (anexos A y B).

Las actividades consideradas en el baremo y sus ponderaciones aparecen en los anexos del RD 504/2007 que, como se ha indicado, siguen la CIDDM de 2001.

Por tanto, no toda persona con discapacidad es dependiente y, además, no toda persona en situación de dependencia va a tener derecho a percibir ayudas. Únicamente serán beneficiarios aquellos cuyo BVD supere la cota de los 25 puntos. De forma muy sucinta, las cifras de la población española discapacitada, dependiente y dependiente con derecho a ayudas se recogen en la Tabla 1. Así, de cada 1 000 españoles con 6 o más años de edad, 92 personas padecen alguna discapacidad (78 hombres y 105 mujeres), 38 pueden ser considerados dependientes (26 hombres y 49 mujeres) y 21 tendrían derecho a percibir ayudas públicas (15 hombres y 26 mujeres).

Análisis estadístico

Medida de las variables

Para realizar los análisis estadísticos se utilizaron las variables siguientes: el sexo del encuestado (1 es hombre, 0 es mujer), la edad expresada en años (edad) o recodificada por tramos en variables dicotómicas (edad1 si la edad está entre 6 y 16 años, edad2 entre 17 y 26, edad3 entre 27 y 36, edad4 entre 37 y 46, edad5 entre 47 y 56, edad6 entre 57 y 66, edad7 entre 67 y 76, edad8 entre 77 y 86, edad9 entre 87 y 96, edad10 entre 97 y 99 años), variables dicotómicas que recogen el estado civil de la persona (soltero, casado, viudo y separado/divorciado [separado o divorciado]), variables que recogen la valoración de la dependencia según el BVD expresando el grado y nivel (una única variable [grado I a III que toma valor para el grado I, valor 2 para el grado II y valor 3 para el grado III] o varias: gradni11 para el grado I nivel 1, gradni12 para el grado I nivel 2, gradni21 para el grado II nivel 1, gradni22 para el grado II nivel 2, gradni31 para el grado III nivel 1, gradni32 para el grado III nivel 2), la variable dicotómica *virisolo*, que indica si no hay más miembros en el hogar, las horas semanales de cuidados (*horassem*) siguiendo la codificación del INE²¹ (1 para menos 7 horas, 2



entre 7 y 14 horas, 3 entre 15 y 30 horas, 4 entre 31 y 40 horas, 5 entre 41 y 60 horas y 6 para más de 60) o, en otros análisis, se utilizan variables dicotómicas que recogen por tramos esta codificación (horase1 para menos de 7 horas, horase2 entre 7 y 14 horas, horase3 entre 15 y 30 horas, horase4 entre 31 y 40 horas, horase5 entre 41 y 60 horas y horase6 para más de 60 horas), variables dicotómicas que recogen la existencia o no de una característica como son las asociadas a las discapacidades (aprender, despla para las discapacidades asociadas al desplazamiento, desfue para el desplazamiento fuera del hogar, cuidado para el cuidado de sí mismo y tareas) y la severidad de la discapacidad, también siguiendo la codificación del INE²¹ (1 en el caso de sin dificultad, 2 dificultad moderada, 3 dificultad grave y 4 imposibilidad de realizar la actividad).

Técnicas estadísticas aplicadas

Primeramente se selecciona dentro de la población con discapacidad la que es dependiente y a ésta se la aplica el BVD. Una vez aplicado el BVD se selecciona la población dependiente con derecho a ayudas, es decir, aquella cuya puntuación alcanza los 25 puntos. Posteriormente se procede a su clasificación por grupos con características diferenciadas utilizando técnicas multivariadas de segmentación (análisis *cluster* no jerárquico) buscando la máxima homogeneidad interna y heterogeneidad externa. Una vez comprobado que los perfiles encontrados responden a situaciones distintas contrastadas estadísticamente, por último, se determinan los factores que más influyen estadísticamente en la valoración de la situación de la dependencia mediante técnicas de CHAID. Todos los análisis estadísticos han sido realizados con el software SPSS versión 15.0.

Grupos heterogéneos de la población analizada

Una vez seleccionado el colectivo de población dependiente con derecho a ayudas, y partiendo de la hipótesis de que las discapacidades establecidas en la LAAD para definir la situación de dependencia no se presentan por igual en todos los individuos, se obtienen, mediante el análisis *cluster* no jerárquico (k medias), grupos diferentes estadísticamente significativos. Se probó con distinto número de grupos desde 2 hasta 15. Tras analizar los resultados obtenidos con las diferentes agrupaciones se eligen diez grupos. Se contrastó estadísticamente la asociación dos a dos de las distintas discapacidades mediante la prueba de chi cuadrado,²² confirmándose los mismos resultados para la población dependiente con derecho a ayudas que para la población dependiente en general.^{6,7} Por tanto, se rechaza en todos los casos al 5% la no relación, agrupándose las discapacidades por bloques: aprender (engloba las 2 citadas anteriormente), desplazarse (engloba 3), desplazarse fuera (engloba 3), cuidarse (engloba 4) y tareas (engloba las 4 citadas con anterioridad). Estas variables presentan el valor 1 si el individuo registra cualquiera de las discapacidades agrupadas y 0 en caso contrario. Tras varias pruebas y técnicas multivariadas de segmentación se confirmó un mayor poder diferenciador agrupando por bloques que cada discapacidad por separado. Como severidad del bloque se asoció la máxima registrada en cualquiera de las discapacidades

integrantes siguiendo el criterio del INE.²³

Una vez obtenidos los grupos se analizaron detalladamente y se contrastaron estadísticamente mediante técnicas de análisis de la varianza, ANOVA, si existían diferencias significativas entre ellos para todas las variables que han intervenido en su formación. Para el número de agrupaciones elegido (diez) se aceptaba la hipótesis de diferencia de comportamiento y, por tanto, los resultados obtenidos representan perfiles diferenciados puesto que todas las variables introducidas en la formación de grupos resultaron estadísticamente significativas al 5%.

Factores que influyen en la valoración de la dependencia

Tras determinar los grupos estadísticamente diferenciados, se procedió a analizar los perfiles que describían comprobándose la existencia de varias agrupaciones de personas con valoraciones semejantes y otras donde la valoración del BVD no estaba claramente definida. A la vista de estos resultados, se procedió a determinar qué variables son las que más influyen en la valoración aplicando análisis CHAID (detección automática de interacciones mediante chi cuadrado [*chi-square automatic interaction detection*]). En cada paso, CHAID elige la variable independiente (predictora) que presenta la interacción más fuerte con la variable dependiente. Las categorías de cada predictor se funden si no son significativamente distintas respecto de la variable dependiente. Con esta técnica se crea un modelo de clasificación basado en árboles, que clasifica casos en grupos pronosticando los valores de una variable dependiente basándose en valores de variables independientes, se considera que este procedimiento proporciona herramientas de validación para análisis de clasificación exploratorios y confirmatorios.²⁴⁻²⁶

Resultados

Los análisis *cluster* realizados sugieren la formación de diez grupos, tipologías o categorías diferentes dentro de la población española dependiente con derecho a ayudas, con un volumen de población distinto, tal y como se recoge en la Tabla 2. Es preciso hacer constar que el total de la población analizada han sido 775 135 puesto que 1 340 individuos se han considerado valores perdidos.

Los perfiles obtenidos a partir de las categorías anteriores permiten conocer con mayor profundidad la heterogénea realidad existente entre las personas en situación de dependencia con derecho a ayudas. Cada una de las diez categorías representa un perfil de dependencia distinto, no sólo en términos de valoración de la situación de dependencia y las discapacidades que padecen sino también en términos de severidad y de otros factores.

Entre las diez tipologías definidas existen seis (grupos 1, 4, 5, 7, 9 y 10) cuyos integrantes son personas dependientes con valoración, en su mayoría, del grado I pero presentan realidades muy diferenciadas en cuanto a padecimiento de discapacidades, severidad de éstas, edad, sexo y otras cuestiones. El perfil correspondiente al grupo 2 engloba personas con valoraciones del grado I y II así como el perfil del grupo 8 integra individuos con valoraciones del grado II y III. Estos grupos indican claramente que no



existe una barrera rígida entre los grados y, por tanto, existen situaciones poco definidas. Sin embargo, el grupo 2 (personas más afectadas por la dependencia) sólo integra personas cuya valoración se corresponde con el grado III y en el grupo 6 la mayoría tiene valoración del grado II.

La Figura 1 muestra, por orden de importancia, las variables que afectan en la determinación del grado de dependencia (grado I a III que toma tres valores: 1 para el grado I, 2 para el grado II y 3 para el grado III). En concreto, se ha utilizado el método CRT (árboles de clasificación y regresión [*classification and regression trees*]) que divide los datos en segmentos para que sean lo más homogéneos posible respecto de la variable dependiente (grado I a III) obteniéndose un 29.6% de riesgo de mala clasificación.

Posteriormente, y para cada grado de valoración, se realizó un análisis con el método CRT obteniéndose (Figuras 2, 3 y 4) los diagramas de árbol para cada grado por separado (podados a la dimensión 3 para hacer más fácil su representación) y el orden de importancia de las variables consideradas, los resultados se ofrecen sin ser podados. En el análisis por separado el riesgo ha disminuido al 11.1% para el grado I, 15.2% en el grado II y 11.1% para el grado III.

A la vista de estos resultados, parece que la valoración ofrecida por el BVD en sí no determina una realidad asociada a cuidados y servicios propios y diferenciados. Por tanto, es preciso disponer de información adicional sobre las discapacidades que se padecen en concreto, su severidad, las horas de cuidado necesarias, su estado civil, sexo, edad y saber si viven o no solos para determinar con mayor precisión los servicios y ayudas que necesitan.

Por orden de importancia, los factores que más influyen y determinan la valoración en la población española dependiente con derecho a ayudas son: en primer lugar (y con gran diferencia) la discapacidad asociada al cuidado, casi con la misma intensidad, los problemas de aprendizaje y desplazamiento, seguido de las horas semanales de cuidado, las discapacidades asociadas a desplazarse fuera del hogar, estar o no soltero, la edad, vivir solo o no, estar o no casado, divorciado o separado, el sexo y la viudez. Por tanto, las más importantes son las dificultades para realizar determinadas discapacidades y las horas semanales de cuidado.

Al diferenciar por grados:

- en el grado I destaca con enorme diferencia la discapacidad asociada al cuidado, muy alejada aparecen desplazarse, las horas semanales de cuidado, aprender y, a distancia, desplazarse fuera del hogar. Es destacable el hecho de que vivir solo o no influye, aunque poco.

- en el grado II destaca cuidarse seguido de desplazarse y, a gran distancia, las horas semanales de cuidado. Las



discapacidades de aprender y tareas influyen muy poco y aparecen (aunque con escasa importancia) estar o no soltero y separado o divorciado. En este grado es en el que la edad adquiere más importancia.

- en el grado III adquiere mucha importancia la discapacidad asociada a los problemas de aprendizaje, cuidado, desplazarse y, algo alejado, aparecen las horas semanales de cuidado,

la discapacidad asociada a las tareas y al desplazamiento fuera del hogar.

Con estos datos obtenidos es posible conocer mejor la población española dependiente con derecho a ayudas.

Cabe destacar que el sexo no ha aparecido como variable influyente en ninguno de los grados. A la vista de los resultados puede afirmarse que ni el sexo ni la edad, por sí solos, determinan situaciones de dependencia puesto que no han aparecido grupos puros (aunque sí es cierto que en los dos grupos que presentan los mayores problemas tienen mayor porcentaje de mujeres mayores) ni han resultado del análisis CRT entre las variables más influyentes. Este resultado coincide con el obtenido al analizar la población dependiente en general (independientemente del nivel asociado).⁶

Tal y como ocurre con otras investigaciones de esta naturaleza,^{6,7,11} los resultados obtenidos no pueden ser comparados directamente con los de otras investigaciones,²⁷⁻³⁰ puesto que la información tenida en cuenta es distinta. En ocasiones, los trabajos se centran en características o aspectos asociados al uso de servicios sanitarios, algunos sólo analizan personas mayores o en el caso de incluir toda la población no se indica su valoración del grado de dependencia y, por tanto, se trata de colectivos diferentes.

Como futuras vías de investigación ligadas a este trabajo presentado se intentarán estimar los datos futuros asociados a la EDDDES, para lo cual se tomarán las estimaciones de la población española elaboradas por el INE, tanto para el conjunto nacional como por comunidades autónomas. A partir de las estimaciones que se obtengan, se tratará de analizar la evolución en el tiempo de cada uno de los perfiles detectados. Una segunda vía para prolongar la investigación depende del cumplimiento por parte del legislador de actualizar el BVD tras su primer año de funcionamiento, tal y como se recoge en la Disposición Adicional cuarta del Real Decreto que lo regula (RD 504/2007).

Patrocinio: Este trabajo cuenta con la financiación del Ministerio de Educación y Ciencia y el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica a través del proyecto SEJ2005-08070/ECON, cofinanciado con fondos FEDER.

Nota de la Redacción: Las Figuras y Tablas y la bibliografía completa se publican junto al trabajo completo en: www.siicsalud.com/des/expertocompleto.php/99002.

Bibliografía

1. Moreno L, Pérez M. Política social y Estado de bienestar. Madrid: Ministerio de Asuntos Sociales, 1992.
2. Franco Jiménez I. El Estado de bienestar y los servicios sociales. En: Alemán C, Garcés J. Administración Social: servicios de bienestar social. Madrid, S. XXI, 1996.
3. Castells M. El futuro del bienestar en la sociedad informacional. En: Giner S, Sarasa S. Buen Gobierno y Política Social. Barcelona, Ariel, 1997.
4. Ley 39/2006 de promoción de la autonomía personal y atención a personas en situación de dependencia, BOE de 15 de diciembre de 2006.
5. Real Decreto 504/2007, de 20 de abril, por el que se aprueba el baremo de valoración de la situación de dependencia establecido por la Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de promoción de la autonomía personal

y atención a las personas en situación de dependencia, BOE de 21 de abril de 2007.

6. Albarrán I, Alonso P. Clasificación de las personas dependientes a partir de la Encuesta de Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud de 1999. Rev Esp Salud Pública 80:349-360, 2006.
7. Albarrán I, Alonso P, Bolancé C. La población dependiente española según la EDDDES: Análisis y clasificación. Anales del Instituto de Actuarios Españoles 12:181-216, 2007.
8. Casado D, López G. Vejez, dependencia y cuidados de larga duración. Situación actual y perspectivas de futuro. Colección Estudios Sociales nº 6, Fundación La Caixa, 2001.
9. Katz S, Ford AB, Moskowitz AW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial

function. JAMA 185:914-919, 1963.

10. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 9:179-186, 1969.
11. Zunzunegui MV, Béland F. La salud de las personas mayores de Leganés. Rev Gerontol 5:245-258, 1995.
12. Puga González D. La dependencia de las personas con discapacidad: entre lo sanitario y lo social, entre lo privado y lo público. Rev Esp Salud Pública 79:327-330, 2005.
13. McNeil JM. Current populations reports. Household Economic Studies. Americans with Disabilities: 1994-95, US, 1997.
14. OECD. Transforming disability into ability: policies to promote work and income security for disabled people, OCDE, 2003.

Ecuador define sus prioridades de investigación en salud

Ecuador defines its health research priorities

(especial para SIIC © Derechos reservados)



Ramiro Iván López Pulles
Director Nacional del Proceso de Ciencia y Tecnología, Ministerio de Salud; Director de la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

La identificación y el establecimiento de prioridades de investigación para el país es una instancia crítica en la distribución de recursos para el financiamiento de investigaciones y un elemento organizador de las políticas de investigación en salud. Es difícil imaginar una disminución de la brecha entre lo que se investiga o se utiliza como evidencia científica para el mejoramiento y la protección de la salud de la población si no se entiende el establecimiento de prioridades como un proceso a largo plazo, en constante revisión e iterativo, en el que participen diversos actores con diferentes intereses y en el que se asegure la participación de la comunidad de manera directa o a través de organizaciones que la representen.^{1,2}

En la década del '90, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras instituciones del Foro Mundial de Investigación, como el *Council on Health Research for Development* (COHRED), llamaron la atención sobre la «brecha 10/90», en la cual menos del 10% de los fondos de investigación públicos y privados para salud son destinados a los problemas de salud que afectan al 90% de la población mundial. Una de las formas más importantes para atender y corregir la «brecha 10/90» es cambiar las prioridades que determinan cómo se utilizan los fondos de investigación en salud.³

De las varias metodologías existentes para establecer prioridades en investigación, el COHRED y el *Global Forum for Health Research* (GFHR), recomiendan el uso de la matriz de estrategias combinadas (MEC), herramienta apropiada para clasificar, organizar y presentar un cuerpo de conocimiento e información a quienes deben llevar adelante el proceso de establecimiento de prioridades.⁴

La utilidad de la MEC es doble, debido a que permite identificar brechas de información y, a la vez, facilita el debate entre actores sociales relacionados con la investigación y las decisiones en salud pública. Dictamina racionalidad y transparencia al proceso de selección y al financiamiento de las investigaciones. La aplicación de la MEC puede contribuir a identificar prioridades en investigación basadas en evidencias y dirigirlas a generar conocimiento útil para mejorar la salud de la población, y en especial a sus sectores menos favorecidos.^{4,5}

Estas metodologías comparten gran parte de los criterios de priorización. El proceso que hemos realizado en el Proceso de Ciencia y Tecnología del Ministerio de Salud y la Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología del Consejo Nacional de Salud nos permitió validarlos.

Algunos de los criterios utilizados presentan dificultades en términos de la calidad y la oportunidad de la información

que se requiere para aplicarlos. Por primera vez contamos en el país con unos esquemas de prioridades de investigación en salud que son resultado de un proceso verificable, con una metodología reproducible y con la participación de comunidades científicas. Aunque son aún primeros resultados que deben ser sometidos a procesos posteriores y representan principalmente la voz de las comunidades científicas, son previsible algunos impactos actuales y potenciales.



De izq. a der.: Dr. Ramiro López Pulles, director de la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador; Prof. Rosa María Hermitte, directora de la Fundación SIIC; Dr. Milton Tapia Calviña, Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central de Ecuador; Prof. Rafael Bernal Castro, presidente de la Fundación SIIC.

Prioridades de investigación, fundamento legal

Constitución del Ecuador de 2008.⁶ El Título VII del Régimen del Buen Vivir, sección octava, en los artículos 385 al 388, consagra a la «ciencia, tecnología, innovación y saberes ancestrales» como herramientas que contribuyen a mejorar la calidad de vida y la realización del buen vivir de la población.

Artículo 385: «*El sistema nacional de ciencia, tecnología, innovación y saberes ancestrales, en el marco del respeto al ambiente, la naturaleza, la vida, las culturas y la soberanía, tendrá como finalidad: 1) Generar, adaptar y difundir conocimientos científicos y tecnológicos; 2) Recuperar, fortalecer y potenciar los saberes ancestrales; 3) Desarrollar tecnologías e innovaciones que impulsen la producción nacional, eleven la eficiencia y productividad, mejoren la calidad de vida y contribuyan a la realización del buen vivir.*»

Artículo 386: «*El sistema comprenderá políticas, recursos, acciones e incorporará a instituciones del Estado, universidades y escuelas politécnicas, institutos de investigación públicos y privados, empresas públicas y privadas, organismos no gubernamentales y personas naturales o jurídicas, en tanto realizan actividades de investigación, desarrollo tecnológico, innovación y aquellas ligadas a los saberes ancestrales. El Estado, a través del organismo competente, coordinará el sistema, establecerá los objetivos y políticas de conformidad con el Plan Nacional de Desarrollo, con la participación de los actores que lo conforman.*»

Artículo 387: «*Será responsabilidad del Estado: 1) Facilitar e impulsar la incorporación a la sociedad del conocimiento para alcanzar los objetivos del régimen de desarrollo; 2) Promover la generación y producción de conocimiento, fomentar la investigación científica y tecnológica y potenciar los saberes ancestrales, para así contribuir a la realización del buen vivir, al sumak kausay; 3) Asegurar la difusión y el acceso a los conocimientos científicos y tecnológicos, el usufructo de sus descubrimientos y hallazgos en el marco de lo establecido en la Constitución*

yla Ley; 4) Garantizar la libertad de creación e investigación en el marco del respeto a la ética, la naturaleza, el ambiente y el rescate de los conocimientos ancestrales; 5) Reconocer la condición de investigador de acuerdo con la Ley».

En la Ley Orgánica de Salud,⁷ entre una de las responsabilidades del Ministerio de Salud Pública (MSP) está el participar en la coordinación de la investigación y el desarrollo de la ciencia y la tecnología en salud con los organismos competentes, así como la investigación científica y desarrollo de la biotecnología orientada a las prioridades y necesidades nacionales (artículos 207 y 208).

Plan estratégico del MSP 2009-2013

En el Plan Estratégico⁸ se menciona la importancia de la investigación en salud. Entre una de las competencias establecidas por el MSP está la investigación, ciencia y tecnología, y también en la misión institucional en este apartado establece: «...En cumplimiento de la legislación vigente en el Ecuador, el Ministerio de Salud Pública lidera la investigación y el desarrollo tecnológico en salud, a través del Proceso de Ciencia y Tecnología (PCYT); quien por expreso mandato y, a través de su misión y visión, debe normar, organizar y controlar la investigación en salud, el desarrollo tecnológico del sector y la aplicación de la bioética en las actividades relacionadas. Los soportes legales emanados de la política nacional de ciencia y tecnología de la SENACYT, la formulación de la política nacional de investigación en salud y los acuerdos respectivos acreditan estas atribuciones a este Proceso (PCYT)».

Plan Nacional para el Buen Vivir

El buen vivir definido como: «un proceso para lograr plenitud de vida, afirmación de la vida y vida con dignidad», el mismo que se encuentra consagrado en la Constitución del Estado en 99 artículos. El Plan Nacional para el Buen Vivir^{9,10} consta de 12 objetivos programáticos, con sus respectivas políticas y lineamientos de desarrollo.

En el contexto del Plan Nacional para el Buen Vivir, la investigación, ciencia, tecnología e innovación son un aspecto fundamental para la consecución del buen vivir y se encuentran en los siguientes objetivos relacionados con la salud: mejorar las capacidades y potencialidades de la ciudadanía; mejorar la calidad de vida de la población; consolidar la transformación del Estado para el buen vivir.

Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología

La investigación, la ciencia y la tecnología como medios fundamentales para el desarrollo tienen a la Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología (SENACYT),¹¹ cuya misión es «situar a la ciencia y tecnología al alcance del ciudadano, estableciendo políticas, estrategias y acciones que impulsen la investigación y potencien la innovación y los saberes ancestrales».

Competencias del Ministerio de Salud

- Vigilancia de la salud pública
- Protección y atención integral de la salud
- Promoción y prevención
- Control sanitario
- Investigación, ciencia y tecnología.

En cumplimiento de la legislación vigente en el Ecuador, el Ministerio de Salud Pública¹² lidera la investigación y el desarrollo tecnológico en salud, a través del Proceso de Ciencia y Tecnología (PCYT); quien por expreso mandato, y a través de su misión y visión, debe normar, organizar y controlar la investigación en salud, el desarrollo tecnológico del sector y la aplicación de la bioética en las actividades relacionadas.

Los soportes legales emanados de la política nacional de ciencia y tecnología de la SENACYT, la formulación de la política nacional de investigación en salud y los Acuerdos respectivos acreditan estas atribuciones al PCYT.

El tener una agenda de prioridades de investigación responde a una de las seis funciones básicas de la OMS, como es la de «determinar las líneas de la investigación y estimular la producción, difusión y aplicación de conocimientos valiosos».¹³

Criterios para determinar prioridades en la asignación de recursos del sector público

Los principales criterios¹⁴ para determinar prioridades en investigación incluyen:

- Gravedad (grado de incapacidad) y magnitud del problema (número de personas afectadas). Se propone la necesidad de asignar recursos a los problemas considerados de mayor carga global de enfermedad.
 - Costo-efectividad de las intervenciones investigadas: beneficios estimados devengados a la sociedad, tanto al total de los resultados de la investigación como los comparados a sus costos estimados; donde los beneficios son medidos en términos de AVISA ganados.
 - Efecto en la equidad (probabilidad de impacto de la investigación en los segmentos más pobres de la población). Desde que los costos son normalmente más bajos para salvar un año de vida saludable para una persona pobre (p. ej.: uso de antibióticos, rehidratación oral, vacunas) y que tenga acceso a esos instrumentos, hay una orientación hacia la equidad.
 - Aceptabilidad ética: Esto es parte de los cálculos de costo-efectividad (cómo hacer efectivas futuras intervenciones) con el fin de determinar intervenciones más costo-efectivas.
 - Calidad científica de las investigaciones propuestas.
 - Factibilidad de la investigación propuesta (disponibilidad de recursos humanos necesarios, financiamiento y servicios).
 - Impacto sobre el fortalecimiento de la capacidad de la investigación propuesta.
- En respuesta a cómo asignar recursos entre un gran número de posibles proyectos de investigación, tanto como tener gran impacto sobre la salud del mayor número de gente posible, se recomienda:
- Calcular la carga atribuible a cada enfermedad principal o factor en el país. Esto puede ser medido en AVISA (años de vida saludables perdidos)
 - Identificar las razones para la persistencia de la carga



Campaña pública oficial para promover la salud. Carretera Panamericana, cercanías de la ciudad de Riobamba, Chimborazo, Ecuador. Foto SIIC® (2009).



Afiches del Ministerio de Salud ecuatoriano exhibidos en la Secretaría de Salud de la provincia de Ibarra, Ecuador. Foto SIIC[®] (2009).

de enfermedad (p. ej.: identificar los principales determinantes de la salud).

Las posibles causas son: poco conocimiento sobre la enfermedad y sus determinantes; escasas herramientas; fallas para usar la existencia efectivamente (investigación operativa y más políticas de salud y sistemas de investigación); la porción de carga de cada enfermedad que podría ser evitada con el mejor uso de intervenciones costo-efectivas existentes (investigación sobre las políticas de salud y sistemas), o sólo con intervenciones no efectivas (investigación biomédica para reducir el costo de esas intervenciones); la porción del total de la carga, la cual podría ser evitada sólo con nuevas intervenciones (investigación biomédica para identificar nuevas intervenciones).

- Juzgar lo adecuado del actual conocimiento base, incluyendo la costo-efectividad de las actuales intervenciones.

- Evaluar el impacto de la investigación y desarrollo: ¿La investigación probablemente produce intervenciones los cuales serán más costo-efectivas que las existentes?

- Análisis del flujo de recursos en investigación.

Aspectos ideológicos¹⁵

Propuestas dictadas por los países ricos, tomadas de sus propios registros e indicadores de salud o de investigaciones puntuales o de ambos, recibidas sin crítica por los actores de los países pobres, como las recomendaciones de iniciar «con la creación de liderazgos y de conciencia, identificación de actores, lista de criterios, valoración de los mismos para el establecimiento de problemas, temas y prioridades» o de organismos de crédito como el BID a la FUNDACYT/SENACYT, o el Banco Mundial.¹⁶ En nuestro país, el sistema de registros es bueno, aunque debe mejorarse, el tener un Directorio de Investigadores en Salud es un paso inicial para identificar los actores involucrados.

Aspectos técnicos

Estos se refieren principalmente a la morbilidad de grupos vulnerables y a la incidencia y prevalencia de ciertas enfermedades. En el país se han elaborado propuestas más consistentes y propias para el establecimiento de prioridades en investigación de salud en el marco del Foro Nacional de Investigaciones en Salud (FORNISA),¹⁷ que incluye diversos enfoques:

- Enfoque basado en las necesidades de salud de grupos poblacionales
- Enfoque basado en problemas de salud
- Propuesta sistémica o disciplinaria: básica, clínica, epidemiológica

- Enfoque basado en problemas, su viabilidad
- Enfoque basado en criterios políticos y técnicos.

En la práctica, todos los aspectos técnicos llevan al campo político, pues quien define, a la postre, las prioridades, es la autoridad.

Aspectos políticos¹⁶

a. La toma de decisiones se da en este campo y no necesariamente a partir de los planteamientos técnicos, aunque éstos provean de argumentos y evidencias. La autoridad prioriza por razones políticas. Puede valerse de un comité o de informes técnicos para que definan o valoren (subjetivamente) las evidencias cuantitativas, pero, finalmente, la prioridad señala la autoridad sobre criterios cualitativos o subjetivos.

Un foro o un comité deben preparar una «agenda de prioridades de investigación» pero seguramente lo hará de modo cualitativo (subjetivo).

b. En el aspecto político aparece, además, y nuevamente, la presión internacional. En los últimos años éste ha sido un factor importante, pues problemas como el VIH/sida, el SARS, la gripe porcina, y otros, han traído prioridades de programación externa, con decisiones del más alto nivel mundial, con fondos o sin ellos, obligando a los países, particularmente a los pequeños, a optar por procesos no necesariamente propios.

c. La influencia de los donantes y los tomadores de decisiones ha llevado a plantear una relación entre los investigadores y los políticos («tomadores de decisiones»). Ciertos estudios¹⁸ asumen que para la implementación de los resultados la interacción debe darse: desde el diseño, incluyendo el papel de las entidades financiadoras, y creando nexos personales que harán más probable la legitimación de los resultados. Los fondos deben incluir el financiamiento de talleres, conferencias y otros mecanismos para diseminar los resultados. Esta «interacción» o «nexo» constituye la esencia de la investigación participativa: no sólo con los sujetos de la investigación sino con los actores políticos o tomadores de decisiones.

d. El poder de los medios de información colectiva, pues muchas veces son ellos (epidemia periodística) los que ponen las prioridades políticas basándose en hechos puntuales, evidentes o no, que llevan a las autoridades a dar respuestas coyunturales.

En resumen, las prioridades de investigación en salud son propuestas individuales o colectivas que efectúan diversas fuerzas sociales, instituciones de servicios, educativas o de financiamiento, u otras de la sociedad civil, o comités o foros como el FORNISA, con criterios cua-

litativos o cuantitativos. Estas pueden ser coyunturales, de carácter técnico y político, sistematizadas en una «agenda de prioridades de investigación de salud».

Objetivos del proyecto «Portafolio de Prioridades de Investigación en Salud en el Ecuador»

- Establecer la agenda de investigaciones prioritarias en el Ecuador: encuesta institucional, encuesta a prestadores de servicios de salud, encuesta para donantes de recursos, encuesta para la sociedad civil.

- Establecer la red de investigadores en salud a nivel nacional.

- Planificar estrategias para la implementación y estructuración de las redes de investigación en salud para el quinquenio.

Metodología

Sobre la base de las recomendaciones del COHRED y el *Global Forum for Health Research* (GFHR), se aplicó la matriz de estrategias combinadas (MEC).¹⁹

La metodología del COHRED, que viene siendo aplicada con éxito en diversos países «del Tercer Mundo» reduce a cinco el número de pasos para el establecimiento de prioridades de investigación en salud:

1) Legitimación de la necesidad de propiciar políticas explícitas de investigación en salud.

2) Desarrollo de las bases para establecer los criterios de priorización (esencialmente, información sobre capacidades humanas y materiales y sobre los escenarios de salud-enfermedad en el país).

3) Determinación de los criterios de priorización.

4) Consolidación de áreas y prioridades identificadas.

5) Implementación de prioridades (cada uno de estos pasos requiere información, estudios, arreglos institucionales, formación de redes de trabajo).

Mediante la ejecución de encuestas directas y mesas de diálogo se trabajó sobre todo el universo de instituciones locales, nacionales e internacionales, así como con personas físicas que realizan investigaciones en salud.

Encuesta cerrada: se consultó a las siguientes instituciones: fuerzas armadas, seguridad social, industria farmacéutica, municipios, policía nacional, Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), universidades, junta de beneficencia, organizaciones no gubernamentales.

Resultados

Tabla 1. Instituciones que respondieron a la encuesta.

Instituciones	n	%
Fundaciones	11	23.9
Universidades	10	21.7
Centros de atención médica	6	13.0
Dirección Provincial de Salud	6	13.0
Sociedades médicas	3	6.52
Corporación	3	6.52
Colegio médico	2	4.34
Cruz Roja	2	4.34
Consejo Provincial	1	2.17
Gobernación	1	2.17
Patronato	1	2.17
Total	46	100.0

Tabla 2. Áreas de investigación seleccionadas de interés de instituciones prestadoras de servicios de salud.

Áreas	n	%
Epidemiología	137	37.5
Clínica	97	26.5
Política	75	20.5
Biomedicina	43	11.8
Otros	13	3.6
Total	365	100.0

Tabla 3. Necesidades de salud de la comunidad.

Necesidades	n	%
Servicios de salud	107	25.6
Calidad de servicios	64	15.3
Educación para la salud	34	8.1
Atención primaria	21	5.0
Recursos humanos	19	4.5
Servicios básicos	18	4.3
Agua para consumo humano	18	4.3
Exámenes médicos	7	1.7
Infraestructura	6	1.4
Desnutrición	5	1.2
Otros	119	28.6
Total	418	100.0

Tabla 4. Prioridades de investigación en salud del Ecuador 2010.

Saneamiento-contaminación ambiental
Medicina preventiva/Educación para la salud
Violencia infantil
Accidentes de tránsito
Enfermedades infecciosas
Enfermedades crónico-degenerativas: cardiovasculares/genéticas/cáncer
Problemas de la adolescencia
Enfermedades de transmisión sexual
Trauma
Salud sexual y reproductiva
Salud pública y epidemiológica
Trastornos de la nutrición y enfermedades metabólicas
Políticas públicas en salud
Recursos humanos
Desarrollo socioeconómico
Metodología de la investigación
Psicología
Enfermedades gástricas
Infraestructura
Telemedicina

Conclusiones

Las principales prioridades de investigación en salud para el Ecuador, identificadas de acuerdo con la metodología CORHED, son: saneamiento-contaminación ambiental; medicina preventiva/educación para la salud; violencia infantil; accidentes de tránsito; enfermedades infecciosas; enfermedades crónico degenerativas: cardiovasculares/genéticas/cáncer; problemas de la adolescencia; enfermedades de transmisión sexual; trauma; salud sexual y reproductiva; salud pública y epidemiológica y trastornos de la nutrición y enfermedades metabólicas.

La agenda de prioridades es una herramienta de gran utilidad para perfeccionar la indagación sobre los procesos de innovación en estos países y contribuir así a diseñar políticas más adecuadas, debe ser el eje vertebral para el accionar de los investigadores e instituciones que realizan investigación en el país.

Es necesario fortalecer la investigación científica en salud para alcanzar una mejor calidad de vida de la población ecuatoriana. Se deben reformular y reorientar programas y proyectos de investigación adecuados para las condiciones y realidad del país. La agenda de prioridades ayudará a los decisores políticos y técnicos para la mejor inversión de los pocos recursos existentes y así obtener un mayor costo-beneficio de los procesos investigativos.

La mayoría de instituciones donantes no tienen definidas prioridades de investigación, aunque están más orientadas hacia los trastornos de la nutrición y enfermedades infecciosas.

Nota de la Redacción: La bibliografía se publica junto al trabajo completo en: www.siicsalud.com/des/expertocompleto.php/114501.

Agradecimiento. Al personal técnico que participó en la investigación: Dr. Ramiro López P. (coordinador de la investigación), Lic. José Madero, Dr. Guillermo Fuenmayor, Dr. Marco Enríquez, Lic. Susana Ordóñez, Dr. Alicia Rodríguez, Dr. José Rivera, Dr. Héctor Solís, Dr. Carlos Torres, Dra. Yolanda Vega, Lic. Martha Carrillo, Dra. Luz Avila, Dra. Lucía Valle, Dra. Cristina Merino, Dra. Irina Almeida.

Reflexiones acerca de los cuidados paliativos

Reflections on medical intervention

(especial para SIIC © Derechos reservados)

María Angélica Lamas

Miembro de Mesa Coordinadora de ACiE, Ex Coordinadora de Docencia e Investigación, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Buenos Aires, Argentina

Desde el momento en que abrazamos la profesión médica nuestro máximo objetivo es mantener la salud del ser humano, que significa la vida en toda su plenitud.

Desde Hipócrates hasta nuestros días, la medicina ha evolucionado enormemente, desde la síntesis química para la elaboración de medicamentos, vacunas, hasta la bioingeniería, llegamos al conocimiento del genoma humano y a la creación de innumerables aparatos para el diagnóstico y tratamiento: resucitadores, respiradores, prótesis de todo tipo, entre otros, nos ayudan en algunos casos a mejorar la calidad de vida y, en otros, a mantenerla el mayor tiempo posible, esperando la recuperación de la salud perdida. Así también aparecieron las distintas disciplinas médicas que permiten rigurosidad en los diagnósticos y tratamientos, y es así como hoy en día el ejercicio de la medicina se ha diversificado interactuando en el llamado equipo de salud; la complejidad actual es tal que una sola persona no puede abarcarla.

Hay una nueva orientación en este campo que aparece como consecuencia de la prolongación de la vida y complementa el apoyo al equipo de salud cuando se han agotado las instancias, por ejemplo en las enfermedades terminales. Para el médico es habitual cooperar a la restauración de la salud de su paciente cuando aún hay esperanzas de alcanzarla, pero se hace muy arduo en el trance de la enfermedad terminal y en el proceso del morir cuando ya no hay esperanzas.

Los cuidados paliativos nacen como un nuevo enfoque médico en la cultura *pro-vida*, en contraposición a la tan discutida eutanasia, lo que ha adquirido mayor envergadura actualmente, ya que equipos interdisciplinarios han desarrollado programas de atención tanto para el paciente como para su entorno social y parental. En algunos casos, la actuación de estos profesionales es el sostén en una etapa difícil que tiene como objetivo la sanación con una adecuada calidad de vida, y en otros llevan adelante un acto médico que considero fundamental: ayudar al bien morir.

Para nosotros los humanos, la muerte, último acto de nuestras vidas, es casi siempre dolorosa en diversos grados, tanto para quien fallece como para todos sus seres queridos. Los profesionales de la medicina lo vivimos por partida doble, ya que conlleva el cese del acto médico de conservación de la vida y la pérdida del ser que intentamos curar. Aquí es donde nos ponemos a reflexionar: nuestra actividad médica tiene técnicamente poco que hacer en las muertes abruptas, pero mucho en aquellas que se van anunciando, es ahí que el acto médico debe dignificar la vida, ayudando con todas las herramientas médicas, morales y espirituales para que el tránsito inevitable sea en paz y sin sufrimiento. En la medida de lo posible siempre hay que evitar el sufrimiento.

Ahora bien, refiriéndonos al uso excesivo de la tecnología se puede caer en el llamado encarnizamiento terapéutico, produciendo una consecuencia no deseada, que la tecno-

logía nos aleje del ser humano. Muchas personas fallecen conectadas a máquinas y lejos del contacto humano "esa circunstancia singular e irrepitable con el paciente muriente, es el momento más trascendental de la vida, es justamente la muerte", Rilke decía "quiero morir de mi propia muerte, no de la muerte de los médicos".

Las personas debíamos tener la posibilidad de enfrentar el proceso de la muerte con lucidez en los casos en que sea posible, para vivir una última experiencia reflexiva, ya que es única e intransferible.

Cuando llegamos a la circunstancia en "que ya no hay nada que hacer médicamente", debíamos darnos cuenta de que es el momento en que tenemos mucho por hacer, el efecto sanador de las palabras, el tacto y la presencia, éstas son herramientas médicas invaluableles que debe usar el médico, porque para la persona muriente ese instante del final de la vida es de absoluta soledad, de frío y oscuridad, entonces la presencia, el calor de una mano y la luz de la esperanza ayudan a morir con dignidad, es el momento en que la actitud médica debe favorecer el acompañamiento de familiares, amigos que deseen permanecer junto al muriente para poder transmitir sus sentimientos y posteriormente hallar el consuelo necesario.

Según las distintas culturas, la muerte para los humanos puede adquirir significados distintos, las percepciones que se tienen de ella son diferentes, se la puede considerar "como algo inevitable", "la voluntad de Dios", "un hecho natural", "un rito de traspaso", "un absurdo", "un castigo". Este es un enfoque que los médicos no debemos perder de vista en la atención del muriente, su medio socio-cultural y religioso, su ámbito familiar, etcétera.

Las facultades de Medicina en general no tienen en su currícula materias humanísticas que deberían completar la formación médica en todos los aspectos que conforman a la persona humana. Materias humanísticas que preparen al futuro médico desde su esencia humana, producirían profesionales mucho mejor preparados para asistir a esas personas. El ejercicio de la medicina es gratificante para el que la realiza con vocación, pero también en muchos casos resulta frustrante.

En el estudio de la medicina comenzamos con el conocimiento anatómico (en cadáveres, o sea desde la muerte), fisiológico y fisiopatológico para llegar a la patogenia de las distintas enfermedades, conocimientos que serán las herramientas que nos facilitarán restablecer la salud, pero no recibimos la preparación antropológica ni filosófica necesaria para ayudarnos a enfrentarnos con la muerte. Vamos siempre en pos de la vida, y está muy bien, pero la muerte es un acto inevitable de la vida y los médicos debíamos recibir la mejor preparación posible para enfrentarla. Una frase del doctor Ramón Carrillo me parece muy apropiada: "El que sabe nada más que medicina, ni de medicina sabe".

Cómo se logra la protección renal en pacientes con factores de riesgo para enfermedad renal

How do we achieve renal protection in patients at risk for kidney disease?

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«Las acciones que se realicen sobre el sistema renina angiotensina aldosterona, la tensión arterial, la proteinuria, el metabolismo de lípidos y glucosa, se encuentran entre las más destacadas de un esquema claramente beneficioso para el paciente con enfermedad renal.»

Entrevista exclusiva a
Darío Campos

Nefrólogo y médico de Cuidados Intensivos, Nefrología, Hospital Central de San Isidro, Buenos Aires, Argentina

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC):

Debido al número creciente de pacientes que requieren reemplazo de la función renal en cualquiera de sus formas, se hace necesario establecer programas tendientes a implementar estrategias para detener o disminuir la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC).

La mayor carga de enfermedad poblacional, junto con el aumento en el costo en los sistemas de salud, hace necesario conocer y difundir las medidas con que se cuenta en la actualidad para lograr ese objetivo. Las acciones sobre el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), la tensión arterial, la proteinuria, el metabolismo de lípidos y glucosa, entre otras, se encuentran entre las más destacadas de un esquema claramente beneficioso para el enfermo renal.



SIIC: ¿Qué papel desempeña el bloqueo del SRAA en la nefroprotección?

DC: Es fundamental. Sabemos que el SRAA y su principal efector, la angiotensina II (AII), que actúan fundamentalmente sobre los receptores AT1, modulan la presión arterial (PA) y el flujo glomerular y regulan el transporte de sodio y potasio, como también estimulan la producción de matriz extracelular, proliferación celular y angiogénesis. Las manifestaciones clínicas de estos efectos son aumento de la PA, hipertrofia ventricular izquierda y remodelación vascular, que se asocian a disfunción endotelial, aterosclerosis, eventos vasculares y ERC progresiva, por lo cual la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el bloqueo de los receptores AT1 (ARAI) intenta modificar o detener dichos procesos.

Son numerosos los trabajos disponibles en la literatura, primero sobre el uso de inhibidores de la ECA en estos pacientes; luego, los ARAII y, más recientemente, sobre la búsqueda del bloqueo dual para poder actuar sobre todo el SRAA produciendo control de la PA, disminución de la proteinuria y del índice de declinación de la función renal y contrarrestar el estrés oxidativo.

¿Cuál es la principal causa de morbimortalidad en los enfermos renales?

Sin duda, la enfermedad cardiovascular (ECV). Las estadísticas al respecto son categóricas y al mismo tiempo marcan la magnitud del problema. Casi un 10% de los pacientes en diálisis fallecen anualmente por esta causa y su riesgo de morir por ECV es varias veces mayor que el de la población general. Es de destacar que el bloqueo del SRAA otorga entonces un beneficio adicional al ya descrito –como lo demostró el estudio HOPE– en el que la inhibición de la ECA redujo los eventos cardiovasculares y, así, el riesgo de muerte por esta causa.

¿Qué significado se le asigna a la reducción de la proteinuria y cómo puede lograrse?

La proteinuria constituye un fuerte marcador de progresión en la ERC y potente factor de riesgo CV, lo cual hace indispensable su adecuado y estricto tratamiento. Es importante destacar que el grado de proteinuria se correlaciona con la magnitud del daño renal y que su disminución enlentece la progresión de la enfermedad renal. Para su control disponemos del bloqueo del SRAA que, como ya dijimos, disminuye la proteína filtrada, lo cual brinda protección renal independientemente del control de la PA.

Otro punto a considerar es una dieta con baja cantidad de proteínas. Se intenta su disminución en pacientes con ERC y proteinuria, que podría situarse alrededor de 0.8 g/kg/día, siempre teniendo en cuenta el requerimiento proteico basal de cada paciente y la posibilidad de desnutrición que estas dietas pueden provocar.

¿Cuáles son los valores óptimos de presión arterial en pacientes con proteinuria y sin proteinuria?

El control de la PA es otra intervención crucial para lograr la protección renal. Al igual que la proteinuria, la hipertensión arterial es un fuerte marcador de progresión de la

ERC y un factor de riesgo independiente de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). Está claramente establecido que su control reduce la evolución de la insuficiencia renal, el objetivo es una PA < 130/80 mm Hg. Por otro lado, importantes estudios agregaron el concepto de controles más estrictos de PA en pacientes con proteinuria elevada, ya que la evolución hacia la IRC se veía acelerada, el objetivo es disminuir la PA a cifras < 125/75 mm Hg con niveles de proteinuria > 1 g.

Cabe destacar en este punto la necesidad de conseguir el mejor esquema antihipertensivo y no la mejor droga, ya que seguramente serán necesarios entre dos y cuatro fármacos para alcanzar el objetivo de PA, lo cual es prioritario y requiere convencer a los pacientes de estos beneficios.

¿Qué otras intervenciones son útiles para aumentar la protección renal?

Además del bloqueo del SRAA, la disminución de la proteinuria y del descenso de la PA, se puede intervenir en otros aspectos también importantes. El metabolismo de los lípidos debe ser controlado, ya que la dislipidemia contribuye a acelerar la progresión del daño renal y además es un factor de riesgo CV, por lo que su control otorga un doble beneficio. El objetivo buscado es un nivel de colesterol < 200mg% y de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) < 100 mg%.

En los pacientes diabéticos se hace indispensable el control adecuado de la glucemia, fundamental para disminuir las complicaciones de esta enfermedad, entre ellas las



renales y cardiovasculares, pues la diabetes es la causa principal de IRCT.

Otro punto a considerar es el uso de aspirina en dosis antiagregantes para aquellos pacientes en riesgo cardiovascular, como los diabéticos. Por último, recomendamos el cese del hábito de fumar y el incentivo de la actividad física.

En resumen, todas estas medidas están orientadas a lograr un efecto nefroprotector y disminuir el riesgo CV, la causa principal de morbimortalidad en la ERC.

¿Cómo puede estimularse en la población la prevención de la enfermedad renal?

Este es uno de los puntos más importantes si tomamos en cuenta las últimas estadísticas de los EE.UU., donde el 10% de la población padece ERC, y por cada paciente en diálisis existen otros 100 con enfermedad renal progresiva. Se estima para este año que la población mundial en diálisis llegará a 2 000 000 de personas. Claramente queda expuesta la magnitud del problema y el alto costo social y económico que esto implica.

Por todo esto son necesarias campañas de prevención para detectar tempranamente estos pacientes. Un pequeño cuestionario en la atención primaria podría ayudar en su detección: ¿tiene diabetes?, ¿tiene hipertensión o toma medicación para controlarla?, ¿tiene padres o hermanos en diálisis?, ¿sabe si tiene proteína en la orina?, ¿tiene más de 65 años? Si alguna de estas respuestas es afirmativa el paciente debe comenzar con los estudios pertinentes y posiblemente lo ayudemos a prevenir o a controlar complicaciones renales.

Importância das doenças (*enfermedades*) de transmissão sexual na (*en la*) formação dos (*de los*) dermatologistas

Importance of sexually transmitted diseases in dermatology training

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«A maioria destas doenças (*enfermedades*) têm expressão cutânea que permite o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno.»»

Entrevista exclusiva a
Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho
Dermatologista e Infectólogo
Docente de Dermatología del Departamento de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

Campinas, Brasil (*especial para SIIC*)

SIIC: Apesar do aumento da incidência das doenças sexualmente transmissíveis (DST), o senhor afirma que o ensino da dermatologia é pouco valorizado na formação médica. Quais seriam as causas dessa pouca atenção à dermatologia?

PENFV: Existem várias causas. Entre elas a baixa (*baja*) mortalidade da maioria das dermatoses. Embora (*Aunque*) muitas doenças (*enfermedades*) cutâneas tenham uma morbidade elevada, o tratamento destas doenças frequentemente pode acontecer (*ocurrir*) na atenção básica à saúde. Em um contexto onde se valoriza a atenção especializada, com o ensino (*enseñanza*) médico ocorrendo predominantemente no ambiente hospitalar, a dermatologia perdeu a importância na Clínica Médica. Associou-se a dermatologia a uma medicina da superfície, enquanto (*mientras*), na verdade, ela é a forma de fazer (*hacer*) medicina através da superfície muco-cutânea. Além disto (*Además*), em uma cultura em que há uma hipervalorização da beleza e da juventude, muitos dermatologistas contribuíram para a especialidade fosse associada apenas à cosmética. Esta subespecialidade deveria ser exercida por profissionais com boa formação clínico - cirúrgica o que não acontece (*no ocurre*) com frequência cada vez maior em diferentes países, inclusive no Brasil.

O senhor realizou uma pesquisa (investigación) na qual incorporou 83 médicos para que realizassem um diagnóstico de acordo com as lesões dérmicas e resultados de exames sorológicos em um jovem. Quais foram os resultados desta experiência?

A impressão de que os graduandos recebem formação insuficiente em dermatologia para atuarem (*actuar*) como médicos de formação geral é frequente para quem recebe encaminhamentos (*derivaciones*) em um serviço secundário ou terciário. Há dados (*Hay datos*) na literatura científica de outros países que confirmam esta impressão, embora não sejam (*no son*) muitos. Nosso objetivo foi documentar a habilidade de médicos em conduzir (*manejar*) dermatoses prevalentes ou importantes por serem diferenciais (*ser*

diferenciales) de neoplasias ou por sugerirem doença sistêmica. Utilizamos um questionário com dez casos clínicos com uma imagem cada. Um destes casos era de um jovem com eritema polimorfo. Várias doenças podem determinar este quadro, entre elas a sífilis secundária. As alternativas apresentadas exigiam conhecimento conceitual sobre a interpretação da sorologia para sífilis. Apenas 10 dos 83 médicos acertaram a resposta. A maioria dos médicos assinalou (*señaló*) a alternativa que apresentava um título baixo (1/4) de VDRL definindo o diagnóstico do secundarismo sífilítico. Este dado preocupante exige que novos estudos sejam realizados (*sean realizados*) para avaliar (*evaluar*) o ensino das DST.

Quais são os critérios diagnósticos para sífilis?

O diagnóstico da sífilis é inicialmente clínico-epidemiológico. A temporalidade da exposição de risco (*riesgo*) e das manifestações clínicas devem sempre ser consideradas, ainda (*aunque*) que as informações nas DST precisem ser ponderadas (*valorizadas*) com parcialidade. Há a possibilidade do diagnóstico pelo (*por el*) exame direto. Além dos cuidados com a coleta (*la recolección*) do material, há a necessidade de uma infra-estrutura que permita que o exame seja realizado prontamente em um microscópio com filtro de campo escuro (*oscuro*), já que a mobilidade do agente é importante para o diagnóstico.

Esta estrutura não é usualmente disponível exceto em serviços especializados. Desta forma, o diagnóstico da sífilis em unidades básicas de saúde é feito frequentemente com base na sorologia. Há os testes não treponêmicos, mais acessíveis, tituláveis (*titulables*) e que têm (*que poseen*) risco maior de falsos positivos, e os testes (*pruebas*) treponêmicos que são mais específicos, porém não são (*todavía no son*) tituláveis. Contudo, é importante lembrar (*recordar*) que há a possibilidade de haver sífilis ativa com sorologia negativa, como acontece nos primeiros dias de uma lesão primária. Outro aspecto importante é que o secundarismo cursa com (*con*) títulos elevados, usualmente maiores que 1/64. O diagnóstico por técnicas moleculares é restrito (*restringido*) a serviços especializados.



Quais eram os diagnósticos diferenciais possíveis?

O eritema polimorfo é um diagnóstico sindrômico, como o eritema nodoso. São vários os diagnósticos diferenciais e não é incomum (*poco común*) que a etiologia não seja definida. Reação (*Reacción*) medicamentosa e viremia pelo herpes simples são as principais causas, mas o quadro pode estar associado à mononucleose infecciosa, às hepatites A e B, à estreptococcia, à histoplasmose, à reação hansênica (*hanseniana*) tipo II, além da sífilis e de infecções por outros vírus, bactérias e fungos. Pode ser também uma paraneoplasia ou a expressão cutânea de uma colagenose.



Devido a estes pobres resultados diagnósticos, como o senhor acha (cree) que isso influencia na prevenção e tratamento das DST?

Este resultado permite supor (*suponer*) que os médicos não recebem formação adequada para o diagnóstico da sífilis. Sendo esta uma das principais DST é possível imaginar que a formação tem sido insuficiente nesta área da medicina. Se não é suficiente para diagnosticar, não é também para prevenir. As DST são ensinadas hoje de forma fragmentada pela dermatologia, infectologia, ginecologia, urologia e proctologia, geralmente em hospitais de ensino. Tal vez estes resultados sejam decorrentes (*consecuencia*) da falta de um ensino em serviços de livre demanda especializados no atendimento das DST.

Além disto, um artigo americano interessante fala (*habla*) da prevenção das DST como um instrumento político (*Condom for sexually transmissible infection prevention: politics versus science, Sexual Health 5: 1-8, 2008*). O artigo menciona que nos Estados Unidos o preservativo era desvalorizado nos programas de prevenção. No Brasil, a campanha de prevenção das DST de 2008 foi «Faça o que quiser (*Haga lo que quiera*), mas use o preservativo» o que é uma falácia científica já que muitas dermatoses podem estar em áreas descobertas pelo condom.

No estudo que realizou para avaliar as habilidades em dermatologia nas outras doenças que incluem dermatoses prevalentes, identificação de lesões de pele (piel) com risco de transformação maligna; quais foram os resultados?

Fizemos um questionário com dez casos clínicos com uma imagem cada e pedimos para que médicos não dermatologistas que atendiam em unidades básicas de saúde escolhessem a melhor alternativa sobre o caso. As perguntas eram referentes a dermatoses prevalentes como escabiose (*escabiosis*), disidrose (*deshidrosis*), reação a dro-

gas e onicodistrofias; a dermatoses (*dermatosis*) neoplásicas ou com risco de malignizar e a manifestações cutâneas de doenças sistêmicas como fotodermatite (*fotodermatitis*), hanseníase (*hanseniasis*) e sífilis. Como era esperado, os médicos não dermatologistas

que atendiam em unidades básicas obtiveram (*lograron*) uma média de 3,2 quando se considerava a média obtida por um grupo de dermatologistas como dez, que seria a nota máxima. Usamos o mesmo instrumento metodológico para avaliar a habilidade de graduandos que cursaram o currículo anterior da Faculdade com outros que cursaram o currículo atual. Os alunos que cursaram o currículo antigo da Faculdade obtiveram nota média semelhante à dos médicos e os alunos que cursaram o novo currículo obtiveram média maior. A diferença teve significância estatística. Este trabalho será brevemente publicado na revista espanhola *Educación Médica*. Como os médicos que participaram do estudo eram formados em diferentes faculdades do Brasil, o estudo contribuiu para mostrar que é necessário rever (*revisar*) o ensino da dermatologia oferecido no país e que o esforço para melhorar o ensino da especialidade na FCM/Unicamp foi útil para aumentar o conhecimento dos alunos nesta área. Também serviu para nos motivar a estudar a importância da Dermatologia na prática clínica dos egressos da Faculdade, trabalho que estamos realizando atualmente.

Esta pouca (poca) atenção à dermatologia em geral, e a fragmentação no ensino das DST em distintas especialidades como a ginecologia, infectologia e urologia, como se poderia melhorar o ensino destas doenças que mantêm uma incidência crescente?

O caminho que escolhemos e que se mostrou eficaz foi aumentar a carga horária dedicada ao ensino da especialidade e levar (*llevar*) alunos em pequenos grupos para atender de forma supervisionada (*supervisada*) pacientes com queixas dermatológicas em uma unidade básica de saúde do município. Este contato com as dermatoses prevalentes e com hanseníase e também com os encaminhamentos feitos (*realizados*) pelos demais colegas não dermatologistas da unidade permite que os alunos valorizem a especialidade e se dediquem ao seu estudo. Além disto, procuramos criar um serviço multidisciplinar (dermatologia, ginecologia e infectologia) de atendimento (*atención*) diário e de livre demanda das DST na mesma unidade. Além dos casos que chegam (*llegan*) para o atendimento durante o estágio (*la pasantía*), casos atendidos anteriormente na própria unidade e registrados iconograficamente servem para o ensino tanto da Dermatologia como das DST.

Bibliografía consultada

Santos Jr A, Andrade MGG, Magalhães RF, Moraes AM, Velho PENF. Syphilis serology: are physicians capacitated to interpret it? *An Bras Dermatol* 82:183-5, 2007.
Santos Jr A, Andrade MGG, Zeferino AMB, Monte Alegre S, Moraes AM, Souza EM, Velho PENF.

Prevalence of dermatoses in the primary health care system of Campinas, São Paulo - Brazil. *An Bras Dermatol* 82:419-24, 2007.
Santos Jr A, Andrade MGG, Zeferino AMB, Passeri SMRR, Souza EM, Velho PENF. Evaluation of medical skills: diagnosis of prevalent dermatological lesions. *Educ Méd*, 2009, in print.

Oliveira T, Monteguti C, Velho PENF. Prevalence of skin diseases during clinical care in the country of Brazil. *An Bras Dermatol*, 2009, in print.
Velho PENF, Cintra ML, Uthida-Tanaka AM, Moraes AM, Mariotto A. What do we (not) know about the human bartonellosis? *Braz J Infect Dis* 7:1-6, 2003.

La inequidad formativa entre los profesionales de la salud



F. F. Rodríguez Canales

Introducción a la entrevista a los doctores Freddy Fernando Rodríguez Canales, director Regional de Salud de Huancavelica, y Miguel Angel de la Vega, Jefe de la Unidad de Capacitación de Salud, Huancavelica, Perú

El audio de la entrevista completa está disponible en www.siicsalud.com/dato/ensiicas.php/107679.



Huancavelica, Perú (*especial para SIIC*)

Dicen que en el lugar donde hoy se ubica Huancavelica vivía una joven de la etnia huanca llamada Isabel. Sin embargo, todos los lugareños la conocían por Belica, de modo que siempre que se referían a ella la llamaban "Huanca Belica". Otros dicen que la denominación "Huancavelica" proviene de la montaña Wanka Wilca (3 675 msnm) –"Ídolo de piedra", en quechua– en la que durante la época virreinal (siglo XVI) se encontraron valiosas minas de mercurio que motivaron la fundación de la ciudad en 1571.

Huancavelica se encuentra a 500 kilómetros al sureste de Lima, apoyada en la vertiente occidental de la Cordillera de los Andes, cuyos cerros coronan la Plaza de Armas de la ciudad.

A su arribo a Huancavelica, los profesores Rosa María Hermitte y Rafael Bernal Castro fueron recibidos por el presidente de la región, Ing. Luis Federico Salas Guevara Schultz, y su asesor el Dr. Rolando Palomino Mora, ante quienes expusieron los alcances del programa *Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE)* y de la *Red Científica Iberoamericana (RedCibe)*.

Durante la jornada siguiente los representantes de SIIC mantuvieron reuniones con los doctores Freddy Fernando Rodríguez Canales, director Regional de Salud, Miguel Angel de la Vega, jefe de la Unidad de Capacitación de la Subgerencia Regional de Salud, y Juan Gómez Limaco, director del Hospital departamental de Huancavelica.

En la entrevista grupal realizada en la sede de gobierno, el Dr. Canales manifestó

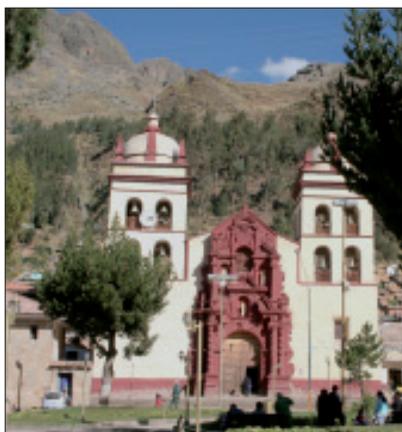
que las problemáticas sanitarias de la región difieren mucho entre la ciudad y la periferia: "*Los profesionales de la salud de la periferia son más duchos en temas de salud pública o atención primaria, lo que no implica que no haya una demanda de atención especializada*". Con motivo de ella, se están comenzando a incorporar cada vez más especialidades en los hospitales de referencia de la región con el fin de aumentar "*la capacidad resolutive de nuestros recursos humanos ante los nuevos casos médicos de la región*", explica el Dr. Canales.

El jefe de la Unidad de Capacitación, Dr. De la Vega, aclara que los profesionales de la salud reciben cursos de capacitación promovidos por el Ministerio de Salud de la Nación o la propia Dirección Regional de Salud, que se concentran en las "*problemáticas concretas y la salud pública*". Sin embargo, añade: "*Carecemos prácticamente de cursos que aborden aspectos de especialización médica*". En un país donde todavía "*contamos con regiones excluidas socialmente y declaradas de extrema pobreza*", tener acceso irrestricto a la información científica "*lo significa todo*" y supone acortar "*significativamente la brecha que hay entre el profesional regional y su acceso a la información*".

La entrevista al Dr. Límaco, director del hospital, será publicada en el próximo número de Salud(i)Ciencia.

La entrevista a los doctores Freddy Fernando Rodríguez Canales y Miguel Angel de la Vega fue realizada por el Prof. Rafael Bernal Castro, en Huancavelica, el 11 de junio de 2009.

La Prof. Rosa María Hermitte adelanta imágenes de su documental *Caminos a los Maestros de la Salud* en www.siicsalud.com/acise_viaje/



Iglesia catedral de San Antonio, Huancavelica

La catedral de Huancavelica se terminó de construir en 1608. Tanto su fachada barroca de piedra roja de la zona como el interior exhiben el arte característico del Perú montañoso: altares recubiertos con panes de oro, lienzos de las escuelas pictóricas cuzqueña y huamanquina, piedras talladas en el interior y exterior del templo, y otras particularidades.

Las estribaciones de la Cordillera de los Andes occidental enmarcan la ciudad y se aproximan a la Plaza de Armas, corazón de la ciudad. Allí se levanta la catedral roja de dos torres blancas.

Entre las ciudades de Ayacucho y Huancavelica, vía Pilpichaca

El camino entre ambas ciudades andinas transcurre por paisajes que destilan belleza tanto en sus zonas áridas como en las cercanas a cauces de agua que infructuosamente buscan el mar.

La naturaleza hostil y el desprecio de la gente pudiente por las poblaciones que habitan lejos de los centros urbanos estratégicos determinan la existencia de las enfermedades de la indigencia, características de las comunidades cordilleranas de América del Sur.



Río Astobamba, junto al camino a Huancavelica

La mayoría de los ríos cordilleranos del Perú agotan sus aguas en las quebradas y áridos valles que se interponen entre las cumbres y el mar.



Laguna Choclococha (4 800 msnm), próxima a Santa Inés

La laguna se sitúa a 4 800 metros de altura en plena Cordillera de los Andes, a escasos kilómetros de Santa Inés. Este pueblo de 300 habitantes cuenta con un nuevo puesto de salud construido en reemplazo del afectado por el terremoto que en agosto de 2007 arrasó la costa del Pacífico en la región de Ica, lindera con Huancavelica.

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.

Linfomas primarios de la parótida en pacientes con infección por VIH. Presentación de tres casos y revisión de la literatura



María F. Villafañe
Médica de Planta, Unidad 10, División B, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina

Introducción

Los linfomas primarios de la glándula parótida son tumores raros que representan el 1% del total de los linfomas y el 8.6% del total de las neoplasias de estas glándulas.¹ Generalmente se manifiestan como tumores primarios y excepcionalmente se presentan en otras glándulas salivales. Además, la infección provocada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia con un número variable de afecciones de las glándulas salivales que se denominan enfermedades de las glándulas salivales asociadas con el VIH. Estas consisten en un aumento difuso de las glándulas salivales mayores asociado o no con xerostomía.^{2,3}

Se presentan tres pacientes con linfomas primarios de la glándula parótida e infección por VIH.

Casos clínicos

Se incluyeron en la evaluación tres pacientes varones con infección por VIH que consultaron en la división B del Hospital de Referencia en Enfermedades Infecciosas "F. J. Muñiz" de la Ciudad de Buenos Aires, por tumoraciones en la región parotídea izquierda.

La mediana de edad al momento del diagnóstico de la neoplasia fue de 51 años. En relación con las conductas de riesgo para la infección por el retrovirus, un paciente mantenía relaciones hete-

rosexuales no protegidas y los dos restantes, relaciones homosexuales sin preservativo. La forma clínica de presentación en los tres casos fue el aumento del tamaño de la glándula con deformidad de la región parotídea que fue acompañada de dolor (figuras 1 y 2). Se palparon adenopatías regionales subangulomaxilares homolaterales en dos pacientes y supraclaviculares en el otro. La mediana de linfocitos T CD4 + al momento del diagnóstico de la neoplasia fue de 64 células/μl (rango 50-305 células/μl). La lactodeshidrogenasa (LDH) se encontró elevada en los tres pacientes. La serología para el virus de la hepatitis C (VHC) resultó negativa en los tres casos evaluados. Las tomografías computarizadas de tórax, abdomen y pelvis no mostraron hallazgos compatibles con enfermedad neoplásica. La punción biopsia de médula ósea mostró infiltración por células linfoides atípicas en un solo caso. En los tres pacientes el subtipo histológico fue el de linfoma difuso de grandes células de fenotipo B (LDGCB) (figuras 3, 4, 5 y 6); en dos pacientes se investigó la presencia del genoma del virus de Epstein-Barr (VEB) por hibridación *in situ* e inmunohistoquímica, en ambos casos con resultado negativo. Dos pacientes fueron tratados con quimioterapia basada en ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) más terapia antirretroviral de gran actividad. En el paciente número dos de la serie se realizaron 6 ciclos completos y presenta una supervivencia de tres años libre de enfermedad neoplásica. En el caso uno se efectuaron 4 ciclos de CHOP y a los cuatro meses falleció por la progresión de la neoplasia. El tercer paciente presentaba



Figura 1. Deformidad de la región parotídea con lesiones de sarcoma de Kaposi en la piel suprayacente.



Figura 2. Aumento de tamaño de la glándula parotídea izquierda (paciente Nº 3).

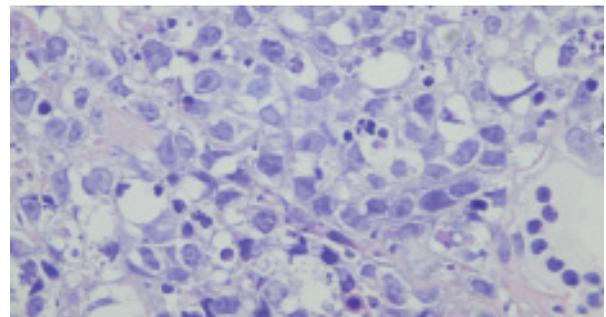


Figura 3. H-E. Parénquima ganglionar con histoarquitectura reemplazada por proliferación celular atípica de gran tamaño, con núcleos de gran diámetro, nucleolos evidentes y escaso citoplasma.

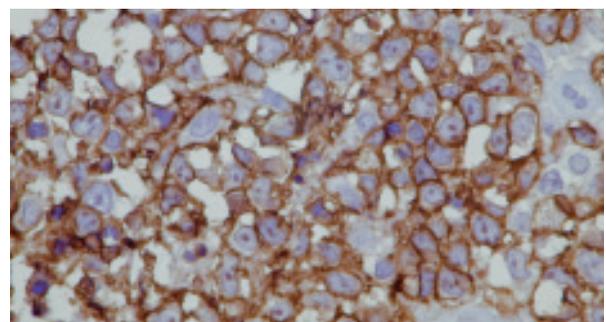


Figura 4. CD20. Reactividad de la población neoplásica con patrón de membrana.

Participaron en la investigación: M Corti, O Palmieri, Hospital de Enfermedades Infecciosas "F. J. Muñiz"; Lewi D, Hospital de Agudos "Juan A. Fernández", Buenos Aires, Argentina

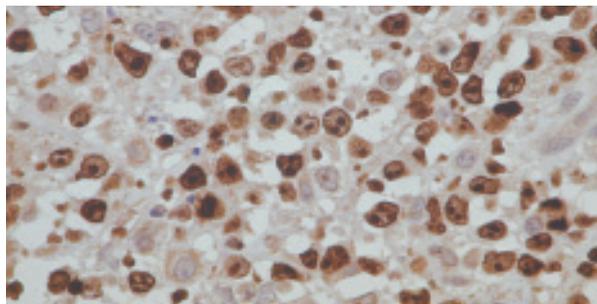


Figura 5. Ki67. Positividad nuclear, en más del 90% de la población neoplásica.

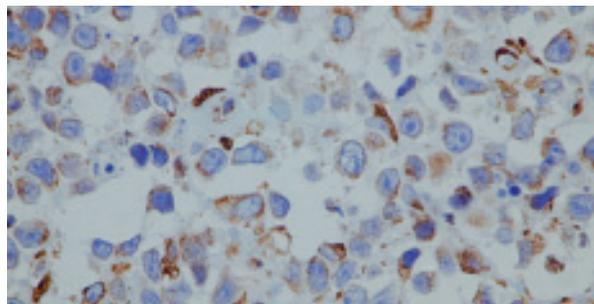


Figura 6. CD138. Reactividad en la población celular neoplásica con patrón de membrana.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

Paciente	Edad	Conducta de riesgo	HCV	CD4 cel/μL	LDH U/L	Médula ósea
1	53	Relaciones heterosexuales sin preservativo	(-)	50	1422	(-)
2	51	Relaciones homosexuales sin preservativo	(-)	305	1575	(-)
3	47	Relaciones homosexuales sin preservativo	(-)	64	2721	(-)

HCV: Virus de la hepatitis C; LDH: lacticodehidrogenasa

Tabla 2. Características histológicas y supervivencia.

Paciente	Subtipo histológico	Ganglios regionales	VEB	Supervivencia
1	LDGCB	Supraclavicular homolateral	(-)	120 días
2	LDGCB	Subangulomaxilar homolateral	(-)	3 años y vive
3	LDGCB	Subangulomaxilar homolateral	ND	10 días

LDGCB: Linfoma difuso de grandes células de fenotipo B; VEB: virus Epstein-Barr; ND: No disponible

además un sarcoma de Kaposi diseminado (figuras 1 y 2), mucocutáneo y visceral, y su estado clínico no permitió la implementación del tratamiento indicado.

El resumen de los datos demográficos y clínicos se puede observar en las Tablas 1 y 2.

Discusión

Los linfomas primarios de glándulas salivales son neoplasias poco frecuentes. La glándula parótida es la más comúnmente afectada, en especial por linfomas no Hodgkin (LNH); la enfermedad de Hodgkin es excepcional a este nivel. Pineda Daboin y col.,⁴ en una revisión de 19 pacientes con linfomas de glándulas salivales, remarcan el predominio en las mujeres mayores de 50 años y en la glándula parótida (12/19). Todos los linfomas de la serie fueron no Hodgkin y de fenotipo B. En cambio, en los pacientes VIH positivos estos tumores predominan en los varones adictos a drogas intravenosas.⁵ También en esta población se comprueba un marcado predominio del compromiso de la parótida (98%). Generalmente se presentan como tumores primarios que se originan a partir de ganglios linfáticos situados dentro o alrededor de las glándulas.⁶ Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y consisten en el aumento unilateral del volumen de la glándula, que a veces se acompaña de dolor y signos de flogosis de la piel suprayacente.⁷

Histológicamente, la mayoría de los casos son linfomas difusos de grandes células de fenotipo B, como se pudo comprobar en esta serie. En cambio, los linfomas originados en el tejido linfoide asociado con mucosa (tipo MALT) son excepcionales en la población infectada por el retrovirus. El diagnóstico de estos tumores se confirma por el estudio citológico e histológico del material obtenido por punción

aspirativa con aguja fina (PAAF) o biopsia quirúrgica. Si bien la PAAF es de elección por la mínima morbilidad que ocasiona para el paciente, no representa todavía la técnica más utilizada.⁴ Ioachim y col.⁸ describen seis casos de LNH primarios de las glándulas salivales en pacientes VIH positivos y 3 en VIH negativos. Todos los tumores de los pacientes VIH positivos fueron histológicamente de alto grado, en tanto que en los VIH negativos fueron de tipo MALT de bajo grado.

La relación patogénica entre el VEB y los LNH asociados con el sida ha sido demostrada por numerosos autores.⁸ En la serie de Ioachim y col.,⁹ los autores detectaron el genoma del VEB en 3 de los 6 tumores de los pacientes VIH positivos. En la serie que se presenta, en dos pacientes se efectuó la búsqueda del genoma del VEB en las muestras de biopsias, con resultado negativo en ambos casos.

Una de las principales características clínicas de los LNH asociados con el sida es la elevada frecuencia de compromiso extraganglionar como manifestación inicial de la enfermedad. En la mayoría de las series publicadas, la proporción de pacientes con esta forma de presentación clínica varía entre 70% y 85%.^{10,11}

El sitio más frecuente de compromiso extraganglionar es el tracto gastrointestinal y sus glándulas anexas. En la experiencia de los autores de este trabajo, el 60% de los pacientes presentan lesiones del tubo digestivo como manifestación inicial de la neoplasia.⁵

En conclusión, los linfomas de las glándulas salivales en los pacientes con sida corresponden por lo general a los de tipo no Hodgkin difusos de grandes células y de fenotipo B y afectan principalmente la glándula parótida. El diagnóstico se realiza por el estudio histopatológico y siempre resulta necesario efectuar técnicas de inmunohistoquímica para definir el subtipo histológico (figuras 3, 4, 5 y 6).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

- Schiødt M. HIV-associated salivary gland disease: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73:164-67, 1992.
- Fox P. Salivary gland involvement in HIV-1 infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73:168-70, 1992.
- Sarris AH, Papadimitrakopoulou V, Dimopoulos MA, Smith T, Pugh W, Ha CS, et al. Primary parotid lymphoma: the effect of the International Prognostic Index on Outcome. *Leuk Lymphoma* 26:49-56, 1997.
- Pineda Daboin KM, Rosas García G, Mota Gamboa JD, Luna MA, Rosas Uribe A. Linfomas en las glándulas salivales. Informe de 19 pacientes venezolanos. *Patología* 44:147-154, 2006.

- Corti M, Villafañe Fioti MF, Lewi D, Schtirbu R, Narbaitz M, De Dios Soler M. Linfomas del tubo digestivo y glándulas anexas en pacientes con sida. Serie de casos. *A Ge La* 36:190-6, 2006.
- Del Bono V, Pretolesi F, Pontali E, Marinoli C, Bassetti M, Mazzarello G, et al. Possible malignant transformation of benign lymphoepithelial parotid lesions in human immunodeficiency virus-infected patients: Report of three cases. *Clin Infect Dis* 30:947-9, 2000.
- Corti M, Villafañe MF, Schtirbu R, Lewi D. Tumoración de parótida en un paciente con sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21:595-596, 2003.

- Corti ME, Villafañe MF, Palmieri O. Relación patogénica entre el virus de Epstein-Barr y los linfomas asociados con la enfermedad HIV/SIDA, 2007.
- Ioachim HL, Antonescu C, Giacotti F, Dorsett B. EBV-associated primary lymphomas in salivary glands of HIV-infected patients. *Pathol Res Pract* 194:87-95, 1998.
- Lowenthal DA, Strauss DJ, Campbell SW, Gold JW, Clarkson BD, Koziner B. Aids-related lymphoid neoplasia: the Memorial Hospital experience. *Cancer (Phila.)* 61:2232-37, 1988.
- Kaplan LD, Abrams DI, Feigal E, McGrath M, Kahn J, Neville P, et al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma in San Francisco. *JAMA* 261:719-24, 1989.

Melanoma maligno rectoanal: a propósito de un caso



Amer Ali Martínez Milla
Médico Cirujano, Centro de Salud Yanama, Red
Huaylas Norte, Ancash, Perú

■ Introducción

El melanoma maligno rectoanal es una neoplasia rara de muy mal pronóstico, que ocupa el tercer lugar en frecuencia luego del melanoma cutáneo y ocular (úvea).¹ El primer caso fue descrito en 1857 por Moore.² Otras regiones del aparato digestivo en las que se describieron melanomas más raramente son el esófago y la vesícula biliar.³

El melanoma maligno rectoanal corresponde al 0.3% de todos los melanomas y al 0.8% de los tumores malignos rectoanales,⁴ con una edad media de presentación de 62 años (rango: 34-74);⁵ si bien existen controversias la mayoría de los autores refiere predominio en el sexo femenino. Debe considerarse que el 30% de los melanomas anorrectales son amelanóticos.³

La controversia sobre el origen primario de esta neoplasia ha llevado a discusiones sobre la anatomía de la región anorrectal, con particular interés sobre la zona transicional del epitelio escamoso y columnar (o pavimentoso).

La mayoría de los autores concluyen que los melanomas anorrectales se originan primariamente en los melanocitos de la región anal y que llegan al recto por extensión directa o metastásica, tal como demostró el estudio de Ragnarsson-Olding y col.,⁶ que encontró que el 54% de los melanomas rectoanales eran primarios del canal anal, el 24% se originó en la transición rectoanal y el 10% en el borde anal (no se pudo demostrar el origen en 11%). No obstante, Werdin y col.,⁷ demostraron la existencia de melanocitos entre el epitelio columnar del recto que podrían originar esta neoplasia.

El diagnóstico de los melanomas rectoanales se retrasa porque las lesiones polipoides o fungoides frecuentemente son confundidas con hemorroides;⁸ a veces es necesaria la evaluación inmunohistoquímica, por lo que el 61% de los pacientes con melanoma rectoanal ya tiene metástasis al momento del diagnóstico⁴, con escasos resultados a pesar de la cirugía (resección abdominoperineal o local) y la quimioterapia. Tan es así, que la tasa promedio de supervivencia a pesar del tratamiento es de 12 a 20 meses y el índice de supervivencia a los 5 años es de 6% a 22%.

■ Caso clínico

Paciente mujer de 70 años, mestiza, ama de casa, analfabeta. Niega hábitos nocivos. Niega antecedentes personales fisiológicos y patológicos de importancia, salvo una fractura humeral hace 14 años. Antecedentes familiares no contributivos.

Hace 3 años (agosto del 2006), la paciente comienza con tenesmo y prolapso rectal y rectorragia, por lo cual acude al Centro de Salud, donde se le diagnostican hemorroides internas de grado III y es referida a un establecimiento de salud de mayor capacidad resolutoria para su tratamiento.



Figura 1. Melanoma maligno rectoanal en paciente con edema generalizado.

En octubre de 2006 la paciente ingresa a sala de operaciones para extirpación tumoral, cuya pieza quirúrgica fue enviada a laboratorio de anatomía patológica, y cuyo resultado no fue recabado por la paciente.

El estudio anatomopatológico informa, macroscópicamente, la existencia de tejido rectal, ovalado, de color marrón oscuro de 3.7x3.5x2.8 cm, tejido blanco-grisáceo de aspecto homogéneo y un área de aspecto hemorrágico. A la microscopia refiere células con atipia nuclear, con componente estromal escaso y bien distribuido en todos los cortes; se aprecian figuras mitóticas y derrame melánico en un corte, con infiltrado leucocitario y mononuclear peritumoral, con formación de neovasos en áreas periféricas y focos hemorrágicos en un corte.

Un año después de la intervención quirúrgica reaparece la rectorragia, con protrusión de tumoración por el ano y constipación; retorna al establecimiento donde fue intervenida quirúrgicamente y recién entonces es informada del resultado anatomopatológico de su operación: melanoma maligno rectoanal, por lo que le sugieren acudir al Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en Lima, Perú, para recibir tratamiento quirúrgico o quimioterápico o ambos; sin embargo, la paciente retorna a su domicilio y queda postrada hasta la actualidad.



Figura 2. Lesión tumoral de gran tamaño, vegetante, que protruye a través del orificio anal.



Figura 3. Melanoma rectoanal y su relación con el orificio anal (dedo índice izquierdo).

Al examen físico se evidencia mal estado general, de nutrición y de hidratación. Edema generalizado, con predominio de miembros superior e inferior izquierdos. El edema es blando y deja fovea +++/+++ . Murmullo vesicular en ambos hemitórax, levemente disminuido en bases. Abdomen ascítico, blando, depresible, no doloroso a la palpación, ruidos hidroaéreos presentes, signo de la oleada (+).

Al tacto rectal: se palpa tumoración de aproximadamente 7x6x5 cm, de consistencia dura, bordes irregulares, muy dolorosa a la palpación, inmóvil, proyectada en forma de cordón desde la mucosa rectal, externamente lateralizada y que se confunde con el lado derecho del margen anal. No se hallaron lesiones dérmicas evidentes. Ganglios inguinales superficiales palpables. Resto del examen físico sin alteraciones evidentes.

Actualmente la paciente sólo recibe tratamiento sintomático con analgésicos opiáceos (buprenorfina, parche transdérmico), antiinflamatorios no esteroides (naproxeno) y procinéticos (metoclopramida). Evoluciona con mal pronóstico.

■ Discusión

El melanoma es la transformación maligna del melanocito, descrito por primera vez en 1857;² según la mayoría de los autores, el melanoma rectoanal es primario de la zona anal y generalmente originado en el epitelio poliestratificado plano cercano a la línea pectínea y tiende a extenderse hacia la ampolla rectal; aunque, Werdin y col. demostraron melanocitos rectales que podrían originar esta enfermedad.⁷ Corresponde al 0.3% de todos los melanomas y al 0.8% de los tumores malignos rectoanales,⁴ se presenta principalmente en mujeres y en la sexta década de vida.⁵ Su origen es desconocido, aunque está descartada su relación con la exposición a rayos ultravioleta tipo B (UV-B); también existen hipótesis que asocian el melanoma anorrectal con infecciones virales.⁹

El principal signo clínico es la rectorragia,^{6,8} otros síntomas presentes son dolor rectoanal, tenesmo y diarrea. En el examen físico generalmente se evidencia masa rectoanal de forma polipoide o fungoide, lo que conlleva al retraso o confusión diagnóstica con hemorroides trombosadas.⁸ Ocasionalmente es necesario el diagnóstico inmunohistoquímico con marcadores HMB-45 (glucoproteína, anticuerpo presente en los premelanomas) y S-100 (proteína, marcador tumoral) –tal como se le sugirió a la paciente del caso presentado– y el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-fluorodesoxiglucosa (FDG) para la estadificación, reestadificación y seguimiento del melanoma maligno.¹⁰

El pronóstico de los melanomas rectoanales es malo por su diagnóstico tardío y su capacidad de producir metástasis tempranas por la rica vascularización de la región, a pesar del tratamiento quirúrgico y la quimioterapia. El pulmón es el órgano mayormente afectado por las metástasis.¹⁰ En nuestro caso, se puede deducir

el compromiso hepático, por la presencia de edema generalizado, con predominio del miembro inferior izquierdo.

El melanoma rectoanal no tiene un tratamiento estándar ideal. La relativa mejor supervivencia se observa en pacientes con tratamiento quirúrgico; aunque no existe consenso sobre el mayor beneficio de la resección radical abdominoperineal total (amputación abdominoperineal) o de la resección local. La mayoría de los autores concuerda en que no hay ventajas en cuanto a la supervivencia en pacientes tratados con resección abdominoperineal respecto de los tratados con resección local, salvo en la revisión del *Memorial Sloan Ketterin Cancer Center* en la que según su experiencia hubo una supervivencia mayor de 9 años en pacientes tratados con resección abdominoperineal⁴ y en la que se sugiere la resección local con márgenes de seguridad para las lesiones tempranas con menos de 2 cm de profundidad de invasión. La resección profiláctica de los ganglios inguinales no prolonga la supervivencia de los pacientes, por lo que deben extirparse sólo cuando se comprueban metástasis linfáticas.

El objetivo de este trabajo es describir un caso más de esta rara enfermedad y alertar sobre su posibilidad diagnóstica en pacientes con masas rectoanales o con rectorragia, para que no sean confundidas con otras patologías rectoanales. Dada su agresividad y mal pronóstico cuando se diagnostica en estadios avanzados, pese a los tratamientos no se logran resultados finales adecuados.

■ Conclusiones

El melanoma rectoanal es una rara enfermedad cuyo diagnóstico se confunde con frecuencia con otras patologías anorrectales. La rectorragia es el principal signo de presentación del melanoma rectoanal. No está definido el origen rectal primario de este melanoma. El melanoma rectoanal se presenta fundamentalmente en mujeres y en la sexta década de la vida. No existe tratamiento quirúrgico estándar.

■ Ética

El Centro de Salud Yanama, establecimiento de salud de la Red Huaylas Norte, Dirección Regional de Salud de Ancash, MINSA; siguiendo las normas internacionales y nacionales, solicitó el Consentimiento Informado antes de la realización del presente trabajo, con fines eminentemente científicos y guardando la confidencialidad de la paciente.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
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

- Ofer Ben I, Rivka L, Weill S y col. Anorectal malignant melanoma. *Cancer* 79:18-24, 1997.
- Moore R. Recurrent melanosis of the rectum, after previous removal from the verge of the anus, in a man aged sixty-five. *Lancet* 1:290, 1857.
- Limketkai BN, Chandrasekhara V, Milligan F. Primary anorectal amelanotic melanoma presenting as internal hemorrhoids. *Gastroenterol Hepatol* 5(7):516-518, 2009.
- Thibault C, Sakar P, Nivatvongs S, et al. Anorectal melanoma—an incurable disease? *Dis Colon Rectum* 40:661-8, 1997.

- Molino D, Perrotti P, Antropoli C, et al. Primary ano-rectal melanoma. *Chir Ital* 52(4):329-34, 2000.
- Ragnarsson-Olding B, Nilsson P, Olding L, Nilsson B. Primary ano-rectal malignant melanomas within a population-based national patient series in Sweden during 40 years. *Acta Oncol* 48(1):125-131, 2009.
- Werdin C, Limas C, Knodell RG. Primary malignant melanoma of the rectum: Evidence for origination from rectal mucosal melanocytes. *Cancer* 61:1364-70, 1988.
- Felz MW, Winburn GB, Kallab AM, Lee JR. Anal

melanoma: an aggressive malignancy masquerading as hemorrhoids. *South Med J* 94:880-885, 2001.

- Retsas S. 11 Hypothesis: are viruses involved in the induction and progression of melanoma? *Melanoma Research* 14(4):6-7, 2004.
- Julintorn S, Samorrimas K, Suchat P, Ongart L. Anorectal malignant melanoma: report of two cases from Buddhachinnaraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 88:1128-33, 2005.

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

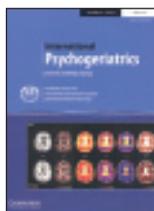
La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo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

Alterações de linguagem em idosos (ancianos) com transtorno bipolar eutímicos

Marcia Radanovic

Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil



Radanovic describe para SIIC su artículo editado en *International Psychogeriatrics* 20(4):687-696, Ago 2008.

La colección en papel de *International Psychogeriatrics* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) y SIIC Data Bases.



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

San Pablo, Brasil (especial para SIIC)

Encontramos alterações primárias de linguagem em um grupo de pacientes idosos com transtorno bipolar em fase eutímica. Essas alterações podem se constituir num (en un) dos primeiros sinais (signos) de declínio (declinación) cognitivo nesses (en estos) pacientes, estando presentes em sujeitos que não apresentavam nenhuma (ninguna) evidência de disfunção cognitiva num exame de rastreio (pesquisa) (bateria CAMCOG, em sua versão para o português brasileiro).

O estudo das alterações cognitivas no transtorno bipolar vem recebendo (ha recibido) atenção crescente nos últimos anos. A presença de prejuízo cognitivo (compromiso cognitivo) durante as fases da doença (enfermedad) nesses pacientes é óbvia, sendo as funções mais afetadas a atenção (especialmente atenção sustentada e mudança [cambio] de foco), memória e funções executivas. Estas alterações afetam (afectan) a capacidade de raciocínio complexo e abstração dos pacientes.

Pacientes deprimidos apresentam rebaixamento cognitivo (deterioro cognitivo) em cerca de 50 a 75% dos casos (pseudodemência depressiva). As principais alterações ocorrem nas funções atenção, concentração, memória recente e funções executivas. O pensamento se torna (se vuelve) lentificado, com pobreza de idéias, as quais (que) apresentam conteúdos negativos como sensação de perda (pérdida), culpa e suicídio.

Pacientes em mania (con manía) apresentam aceleração do pensamento, distratibilidade (distractibilidad) e impulsividade, com prejuízo (daño) das funções executivas. O conteúdo do pensamento gira em torno de idéias de grandiosidade e autoconfiança irrazoavelmente elevada.

Uma questão que ainda (todavía) não está esclarecida é se (es si) os sintomas cognitivos presentes em pacientes com transtorno bipolar são transitórios e reversíveis (como anteriormente considerado [como se consideró previamente]), cessando assim (terminando, una vez) que o paciente se recupera do episódio depressivo ou maniaco, ou se constitui (se constituye) um traço (indicio) relacionado a disfunção dos circuitos frontostriais, podendo estar presente até (hasta) mesmo antes do aparecimento dos primeiros sintomas. Grande parte dos estudos publicados descreve as alterações encontradas durante episódios agudos de mania e depressão. Mais recentemente, estudos têm contemplado (han abordado) o desempenho cognitivo de pacientes eutímicos. Neste (En este) sentido, vários estudos apontam uma pior (peor) performance de pacientes bipolares eutímicos em tarefas (tarefas) de função executiva, atenção seletiva e memória verbal. Há (Hay) evidências de que o desempenho cognitivo depende da forma clínica da doença, sendo que os pacientes bipolares tipo II tem pior desempenho que os bipolares do tipo I.

Em idosos, a ocorrência (la presencia) de transtorno bipolar aumenta o risco (riesgo) de desenvolvimento de demência, especialmente da doença de Alzheimer e déficits neuropsicológicos em pacientes bipolares idosos eutímicos são descritos (son informados) na literatura.

Pacientes deprimidos apresentam diminuição da fluência na fala (habla) espontânea, com redução da iniciação e aumento da latência (de la latencia) (que pode chegar a minutos) para resposta e respostas telegráficas (muitas vezes apenas uma palavra). Apresentam ainda (también) disprosódia e hipofonia. A produção da fala (del habla) é relacionada a temas com conteúdo negativo e estereotipada.

Pacientes em mania apresentam fala acelerada, ininterrupta, não respeitando turnos com os interlocutores. Com a acentuação do quadro

(del cuadro), a fala se torna mais rápida, com volume de voz elevado, e os pacientes passam a usar rimas, piadas (chistes), trocadilhos (bromas), palavras irrelevantes. As associações de idéias tornam-se frouxas (débiles), havendo fuga de idéias, e o aparecimento da «salada de palavras» («ensalada de palabras») e neologismos acaba por tornar (hacer) o discurso incoerente e incompreensível.

Prejuízo na memória verbal episódica é um dos achados (es uno de los hallazgos) mais consistentes em bipolares eutímicos e há evidências de que essa alteração esteja (está) relacionada a uma inabilidade no uso de estratégias de organização no processo de codificação. Neste caso, também há diferenças entre pacientes do tipo I e tipo II, sendo que os primeiros apresentam dificuldades em iniciar a organização verbal espontaneamente, e de implementar estratégias após (luego de) instrução. Além disso (Además), existem evidências de que os déficits de recuperação da informação verbal são traços estáveis (rasgos estables) nos pacientes bipolares, enquanto as dificuldades de codificação são mais acentuadas durante os episódios de mania. Uma possível explicação para este achado é que as dificuldades de recuperação da informação estejam relacionadas a disfunção executiva (secundária ao acometimento da circuitaria frontostriatal), que constituiria um traço estável, ao passo (mientras) que as alterações de humor interfeririam com a codificação da memória.

Nosso objetivo no presente estudo foi estudar o desempenho cognitivo de idosos com transtorno bipolar eutímicos, comparado ao de indivíduos idosos normais. Para isso, foram avaliados (fueron evaluados) 66 idosos, sendo 33 com transtorno bipolar eutímicos e 33 idosos como grupo controle, emparelhados (equiparados) por idade e escolaridade, através da bateria CAMCOG. Foram selecionados apenas indivíduos que apresentassem escores (índices) compatíveis com desempenho cognitivo normal.

O diagnóstico de transtorno bipolar foi baseado nos critérios da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). O critério de eutimia foi definido como pontuação máxima de 7 na escala de Hamilton, e de 4 na escala de Young, por um período mínimo de um mês. Vinte e um pacientes usavam lítio, e 12 usavam anticonvulsivantes; além disso, 10 pacientes usavam antidepressivos, 7 usavam anti-psicóticos e 18 usavam benzodiazepínicos. O grupo controle foi selecionado entre participantes voluntários, acompanhados no Ambulatório de Psicogeriatria de nosso serviço, que apresentavam escores dentro da normalidade para sua idade e escolaridade na avaliação neuropsicológica realizada de rotina.

A média de idade foi de 67 ± 4.5 anos para o grupo de pacientes e 68.6 ± 5.8 anos para o grupo controle ($p = 0.22$). A média de escolaridade foi de 11 ± 3.5 para o grupo de pacientes e 12.5 ± 3.8 para o grupo controle. Os dois grupos foram comparados quanto ao desempenho obtido na bateria (bateria) CAMCOG, nos domínios: abstração, atenção, cálculo, orientação, linguagem (total, compreensão e expressão), fluência verbal (flujo verbal), praxia (praxis), percepção, memória (total, remota, recente e de aprendizado). Nossos resultados mostraram que os pacientes bipolares apresentaram desempenho inferior estatisticamente significativa quando comparados ao grupo controle na pontuação geral do CAMCOG [95.3 (3.9) e 97.6 (3.5) respectivamente; $p = 0.01$], bem como nos domínios abstração [6.8 (1.1) e 7.3 (0.7); $p = 0.02$], linguagem total [27.3 (1) e 28.5 (1); $p < 0.01$], linguagem de compreensão [8.6 (0.5) e 8.9 (0.3); $p < 0.01$], linguagem de expressão [18.7 (1) e 19.6 (0.9); $p < 0.01$] e fluência verbal [16.3 (4.3) e 19.6 (4); $p < 0.01$], não se observando diferenças nos demais domínios avaliados pela bateria CAMCOG. A análise de regressão logística mostrou que as provas (pruebas) de abstração e linguagem (total) foram as que melhor permitiram a discriminação entre controles e pacientes ($p < 0.01$). Desta forma, nossos resultados demonstram que, mesmo em pacientes com escores globais normais em baterias neuropsicológicas padronizadas, podem apresentar alterações incipientes no domínio da linguagem. Tais alterações podem ter implicações na qualidade de vida dos pacientes, sua aderência ao tratamento medicamentoso e na eficácia de outras modalidades terapêuticas. Este estudo apresenta como limitações o pequeno número de pacientes, e o fato (el hecho) de não ter sido utilizado (no haber sido utilizado) um teste de linguagem específico, avaliando os níveis

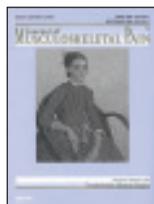
fonológico, morfossintático, semántico, discursivo e pragmático, bem como o uso funcional da linguagem. Um estudo mais abrangente (*extenso*) já (*ya*) está atualmente em andamento (*curso*) em nosso serviço. Além disso, não se pode excluir o efeito adverso das medicações utilizadas na função cognitiva; no entanto, pacientes com diagnóstico bem estabelecido de

transtorno bipolar de longa (*larga*) duração que estejam (*estén*) livres de medicação são raros, e, em nossa amostra (*muestra*), parece improvável que a medicação influenciase seletivamente a linguagem, deixando (*dejando*) intactas funções muito mais vulneráveis a seus efeitos, como atenção e memória.

Efectividad en el abordaje de la lumbalgia crónica mediante estimulación eléctrica percutánea y punción seca

Sara Pérez-Palomares

Instituto Aragonés de Ciencias de La Salud, Zaragoza, España



Pérez-Palomares describe para SIIC su artículo editado en *Journal of Musculoskeletal Pain* 18(1):23-30, 2010

La colección en papel de *Journal of Musculoskeletal Pain* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007.

Indizada en **SIIC Data Bases**.



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

Zaragoza, España (*especial para SIIC*)

La lumbalgia crónica es una patología de alta prevalencia, de hecho, entre el 60% y el 80% de las personas presentaron dolor lumbar alguna vez la vida. En más del 85% de las lumbalgias no se encuentra causa subyacente, por lo que son catalogadas como inespecíficas o no complicadas. El tratamiento de la lumbalgia es principalmente farmacológico, pero está asociado con efectos secundarios y en muchos pacientes la mejoría es sólo temporal, por ello, la tendencia actual es la búsqueda de tratamientos alternativos no farmacológicos. Entre estos tratamientos no farmacológicos, en las guías de práctica clínica encontramos como técnica analgésica por su efectividad la neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS). Otro tratamiento efectivo en el dolor muscular es la punción seca (PS) del punto disparador miofascial (PGM). Es interesante poder comparar la efectividad de la PS en relación con el PENS en el tratamiento de la lumbalgia crónica, ya que conlleva un menor costo en su práctica.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado con dos ramas de tratamiento (PENS y PS). Se reclutaron 122 pacientes con diagnóstico de lumbalgia inespecífica crónica, pertenecientes a centros de salud de atención primaria (España), que fueron aleatorizados a recibir PENS o PS. La modalidad terapéutica correspondiente a la PENS consistió en la aplicación de corriente de baja frecuencia (4 Hz) con una duración del impulso de 300 ms, a través de agujas de 0.3 x 15 mm, distribuidas a nivel de los dermatomas de L2 a L5, en un total de 9 sesiones, distribuidas en 3 semanas. La duración de cada sesión fue de 30 minutos. El tratamiento con PS consistió en 3 sesiones repartidas en 3 semanas, con agujas de 0.32 x 40 mm. Se aplicó según la técnica de Hong, seguida de la técnica de *spray-and-stretch* en los músculos

rotadores profundos lumbares (musculatura profunda paravertebral), cuadrado lumbar derecho e izquierdo, y glúteo medio derecho e izquierdo.

Las variables que se midieron para valorar la mejoría fueron el dolor percibido mediante escala visual analógica (EVA), el dolor medido mediante algómetro en puntos gatillo, la calidad del sueño medido mediante EVA y la calidad de vida medida mediante la escala de disfunción del dolor lumbar de Oswestry. Todas las mediciones fueron realizadas por un evaluador ciego. Todos los pacientes (100%) presentaron al menos un PGM activo; la localización más frecuente fue en el músculo cuadrado lumbar (97.6%). Se obtuvo una efectividad similar (no hubo diferencias significativas) para el tratamiento de la lumbalgia crónica inespecífica con las dos técnicas comparadas (en el dolor percibido, en la calidad del sueño, en la calidad de vida). También fueron similares los cambios producidos en la sensibilidad local a la presión de los PGM existentes, medida con algometría.

La efectividad de la PS podría explicarse porque se ha demostrado la existencia de sustancias nociceptivas dentro de los PGM activos, a diferencia de PGM latentes o musculatura sana sin PGM. Dichas sustancias, como la sustancia P, el CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), el TNF-alfa (*tumor necrosis factor*) entre otras, descienden significativamente después de provocar una respuesta de espasmo local mediante la PS del PGM.

Respecto de la efectividad del PENS podría explicarse la analgesia en el mecanismo del dolor miofascial, en términos de inhibición central a nivel metamérico, no ya atendiendo a la analgesia en la percepción nociceptiva (al disminuir las señales amplificadas de dolor desde tejidos dañados hacia la médula espinal y centros superiores), sino en términos de transmisión nociceptiva a nivel medular, conexiones interneuronales a nivel medular suprasegmentario e infrasegmentario que corresponden al nivel metamérico del PGM existente, circuito fundamental en la neurofisiología del PGM. La PENS ha resultado una técnica más sencilla de aplicación que la PS, pero se ha necesitado un mayor número de sesiones respecto de la PS para conseguir los mismos resultados. Podemos decir que la PS resulta más costosa. Es decir podemos encontrar el mismo resultado en analgesia con un menor número de sesiones utilizando la PS. No obstante, la PS se revela como una técnica más compleja que requiere una mayor destreza y habilidad por parte del terapeuta, tanto en la detección como en el propio tratamiento del PGM.

Tratamiento de la dermatitis atópica grave del adulto con mofetil micofenolato

Juan Francisco Silvestre Salvador

Hospital General Universitario De Alicante, Alicante, España



Silvestre Salvador describe para SIIC su artículo editado en *Actas Dermo-Sifiliográficas* 100(10):883-887, Dic 2009

La colección en papel de *Actas Dermo-Sifiliográficas* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2010.

Indizada en CAB Abstracts, Elsevier Biobase, Excerpta Medica, IBECS, IME (Índice Médico Español), Medline, Pascal, Scopus, SENIOR y **SIIC Data Bases**.



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

Alicante, España (*especial para SIIC*)

La dermatitis atópica (DA) puede presentar formas graves que suelen requerir la utilización de tratamientos sistémicos que tienen importantes efectos secundarios que pueden limitar su uso a largo plazo.

En diferentes publicaciones se demostró que el mofetil micofenolato (MMF) que se trata de una opción eficaz para el tratamiento de la DA grave con

menos efectos adversos a largo plazo que con los corticoides orales o que con la ciclosporina.

Presentamos nuestra experiencia en 8 pacientes con formas graves de DA tratados con MMF.

Fueron seleccionados 8 pacientes con DA grave tratados con MMF de nuestra unidad de alergia cutánea. La gravedad fue valorada según el Índice SCORAD y definida por una puntuación > 50. Realizamos un estudio retrospectivo que analizó las características basales, los resultados y efectos secundarios obtenidos.

Fueron utilizadas dosis de inicio de MMF de 500 mg/12 horas en 3 pacientes, pero dada la respuesta lenta se aumentó la dosis de inicio en los otros pacientes a 750-1 000 mg/12 horas según el peso. En todos los pacientes se realizó una valoración en las primeras 4-6 semanas y periódicamente cada 6 semanas, manteniendo el tratamiento según la respuesta obtenida, valorada según el Índice SCORAD.

Ocho pacientes fueron tratados con MMF: 6 hombres y 2 mujeres. La media de edad fue de 35 años. El índice SCORAD inicial fue de 70.57 (± 13.96). La primera visita se realizó en todos los pacientes entre las 4-6 semanas: 5 de

8 pacientes respondieron favorablemente en la primera visita y además 2 pacientes que no habían respondido a la dosis de inicio de 500 mg/12 horas en el primer control, sí presentaron una respuesta satisfactoria 4 semanas después de aumentar la dosis a 750 mg-1 g/12 horas. El tratamiento se mantuvo en los 8 pacientes entre 16-36 semanas. En 5 de 8 pacientes se consiguió una clara mejoría de la DA hasta conseguir un índice SCORAD inferior a 25. Sin embargo, 3 continuaron con brotes agudos frecuentes de DA que requirieron tratamiento con corticoides orales y un paciente presentó un brote eritrodérmico de DA, por lo que se suspendió el tratamiento en la semana 16.

En un paciente se consiguió retirar el MMF y no ha presentado recaídas tras 4 meses sin tratamiento. En 2 pacientes se consiguió un buen control de la DA manteniendo el MMF en dosis de 500 mg/12 horas.

Los pacientes toleraron adecuadamente el tratamiento con escasos efectos secundarios. Los efectos secundarios encontrados fueron náuseas, diarrea, palpitaciones, foliculitis por *S. aureus* y herpes simple recidivante. Los análisis de sangre realizados que incluyeron la función renal, bioquímica hepática, electrolitos, glucemia, lactato deshidrogenasa, colesterol, triglicéridos y hemogramas fueron todos normales.

El MMF es un potente inmunosupresor que actúa inhibiendo de forma selectiva y reversible la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa suprimiendo la síntesis *de novo* de purinas. La supresión de esta vía le permite inhibir selectivamente los linfocitos, ya que las otras células inflamatorias utilizan otra vía de síntesis denominada «vía salvaje».

Nuestra revisión del tratamiento de la DA grave del adulto en 8 pacientes ha demostrado una eficacia y tolerabilidad similares a las descritas por otros autores. La serie más amplia publicada es la de Murray y Cohen, de 20

pacientes con DA grave del adulto tratados con MMF durante 5-200 semanas y obtuvieron una mejoría a las 4 semanas en 17/20 pacientes, 10/20 tuvieron una remisión completa y en 7/20 tuvieron un buen control de la enfermedad con una terapia de mantenimiento.

Respecto del tiempo de respuesta del MMF, en el grupo de pacientes que respondió al tratamiento, 3/5 presentaron un SCORAD < 25 en la semana 16 y en los 2 restantes en las semanas 24- 26. Sin embargo, la respuesta fue satisfactoria con una mejoría progresiva desde la primera visita en la cuarta semana en 5/8 pacientes. Murray y col. también establecen que la mayoría de los pacientes responde en 4 semanas de tratamiento aunque en algunos pueden ser necesarias 12 semanas de tratamiento para determinar la eficacia.

Los efectos secundarios más frecuentes suelen ser síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea, que se presentan en el 10% al 30% de los pacientes. El efecto secundario más grave descrito ha sido un caso de septicemia y endocarditis por *S. aureus*. Recientemente, la *Food and Drug Administration* ha sugerido la posibilidad de una relación entre la inmunosupresión mantenida por el MMF y la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

El MMF se ha demostrado eficaz en pacientes con formas graves y con menos efectos secundarios que otras opciones de tratamiento a largo plazo, como la ciclosporina o los corticosteroides orales. Aunque no es la primera opción de tratamiento para los brotes agudos de DA por no ser un tratamiento de respuesta tan rápida como la ciclosporina o los corticoides orales, presenta un tiempo de respuesta similar a otros tratamientos utilizados como el metotrexato, la fototerapia o la azatioprina. Por lo tanto, puede ser una opción más de tratamiento mantenido a largo plazo en formas graves de DA.

Risco (riesgo) cardiovascular numa população universitária portuguesa

Maria Piedade Brandão

Escola Superior de Saúde da Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal



Brandão describe para SIIC su artículo editado en **Revista Portuguesa de Cardiologia** 27(1):7-25, Ene 2008. La colección en papel de *Revista Portuguesa de Cardiologia* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Index Medicus MEDLINE y SIIC Data Bases.



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

Aveiro, Portugal (*especial para SIIC*)

Os estilos de vida e a alimentação da população em geral, têm mudado (*han cambiado*) nos últimos anos; o consumo de comida rápida (fast food) tem aumentado em detrimento da comida tradicional (mediterrânea); a actividade física tem sido substituída pela (*por la*) passividade de movimentos como consequência do uso crescente da tecnologia da informação o que tornou (*convirtió*) Portugal um dos (*uno de los*) países mais sedentários da União Europeia. Três quartos da população passam a maior parte do tempo a ver (*mirando*) televisão ou a praticar actividades sedentárias. Este estudo baseia-se (*se fundamenta*) na premissa de que estes factores possam (*puedan*) ter um impacto ainda mais (*aún mas*) elevado nos estudantes universitários dado que existem alterações ao nível do ambiente social e cultural inerentes à entrada na vida académica. Nesse sentido esta investigação pretendeu caracterizar a população universitária de Aveiro, Portugal em relação à prevalência de diabetes, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia, hipertensão, ingestão de nutrientes, sobrepeso e obesidade e sedentarismo. Dado o carácter longitudinal do estudo (seguimento desta coorte nos próximos anos) optou-se por incluir alunos que frequentavam unicamente esta universidade além (*además*) da sua representatividade no universo de alunos do ensino superior nacional (*enseñanza superior nacional*).

Trata-se de um desenho transversal a uma amostra (*muestra*) aleatória estratificada de 378 alunos no ano académico 2005/2006. A população em estudo foi constituída pelos (*por los*) estudantes matriculados nos cursos de graduação da Universidade e do Politécnico de Aveiro. Foram objecto deste estudo os alunos do 1º ao 4º ano inclusive. A amostra estratificada foi obtida (*se obtuvo*) através da selecção aleatória de 14 cursos entre um total de 36 cursos, tendo em conta (*teniendo em cuenta*) o peso de cada área científica (Economia e Gestão, Ciências, Educação, Comunicação e Arte, Engenharia, Línguas, e Saúde) na Universidade. Em cada curso retirou-se aleatoriamente uma turma (*un grupo*). Os diferentes cursos foram posteriormente agrupados em três áreas de estudo: Sociais e Humanas

(CSH), Ciências Técnicas e Naturais (CTN), e Ciências da Saúde (CS).

Foram aplicados questionários que contemplavam dados (*datos*) sócio-demográficos e de saúde, alimentação e actividade física. Os lípidos (colesterol total e lipoproteínas de baixa densidade), glicose, homocisteína foram determinados a partir de amostras de sangue retiradas em jejum (*en ayunas*). Os parâmetros antropométricos (tensão arterial, peso e estatura) foram também avaliados (*evaluados*) em jejum. A metodologia foi concretizada pela autora e coadjuvada (*coadyuvada*) por alunos de enfermagem treinados (entrenados) para o efeito em sessões de formação específicas sendo sujeitos a um controle de qualidade constante aquando (*cuando*) da recolha (*recolección*) dos dados por enfermeiros supervisores.

Todos os participantes assinaram (*firmaron*) um consentimento informado, tendo por base a Declaração de Helsinquia, acerca do estudo. A investigação foi aprovada pela Comissão de Ética do Hospital de S. Sebastião de Santa Maria da Feira (CE-056/05). Os resultados das análises ao sangue foram entregues (*entregados*) a cada um dos participantes individualmente e em carta fechada como garantia do anonimato.

Para a caracterização da população foi realizada uma análise descritiva das variáveis. As proporções foram comparadas pelo teste (*por la prueba*) Qui-quadrado de Pearson (com correcção para a continuidade) ou pelo teste Exacto de Fisher quando apropriado. A variáveis contínuas foram comparadas pelo t test ou pelo teste de Mann-Whitney. Algumas variáveis contínuas foram convertidas em logaritmos para a aproximação à distribuição normal. Como resultados principais destaca-se a elevada prevalência de sedentarismo encontrada (0.55, IC 95% 0.50-0.60). A prevalência de sobrepeso foi de 12.2% % (IC 95% 0.09-0.16) e a obesidade 3.2% (IC 95% 0.02-0.06). Quanto à hipercolesterolemia verificou-se em 17.7% (IC 95% 0.14-0.22) dos estudantes. Cerca de 14% dos rapazes (*varones*) e 3.5% das raparigas (*mujeres*) têm hipertensão ($p < 0.001$). Níveis elevados de homocisteína verificaram-se em 15.6% dos rapazes universitários. A prevalência de hipercolesterolemia encontrada nos alunos das Ciências da Saúde é mais elevada do que nos alunos das Ciências Técnicas e Naturais (20.2% vs. 13.7%). A área das Ciências Humanas e Sociais é aquela que apresenta a mais alta prevalência de factores de risco (*riesgo*) para as doenças (*enfermedades*) cardiovasculares (38.1%). Na (*En el*) análise aos (*de los*) hábitos tabágicos encontrou-se uma percentagem de fumadores mais inferior nas mulheres do que nos homens (4.7% vs 14.5%), contrariamente ao que se passa com a prática desportiva pois elas (*ya que ellas*) praticam menos desporto do que eles (64.6% vs 36.3%). No que concerne à dieta alimentar, os resultados revelam que os rapazes ingerem mais gorduras saturadas (*grasas saturadas*) do que as mulheres. Este estudo mostra ainda que cerca de metade dos alunos come sal a mais bem (*así como*) como hidratos de carbono e proteínas.

Existe a crença (*creencia*) de que os universitários têm (*tienen*) mais acesso às informações e discussões aprofundadas sobre questões relacionadas com a saúde.

No entanto (*Sin embargo*), a alta prevalência de factores de risco para as doenças cardiovasculares evidenciam a necessidade urgente de intervenção (in)formativa acerca (*de una*) alimentação adequada a cada indivíduo e à promoção de programas que enfatizem as práticas saudáveis de exercício físico no combate ao sedentarismo. Não parece suficiente a simples transmissão de informações, prática comum e contínua ao longo (*a lo largo*) dos anos escolares anteriores à vida universitária. Tornase por isso (*Por esto resulta*) essencial o esforço (*esfuerzo*) de práticas formativas na acção (*acción*) diária, entre Estado, professores e alunos, onde se poderá destacar a dimensão social transformadora e

questionada com a participação de todos no sentido da consolidação e vivência dos (*de los*) conhecimentos.

Os factores de risco e os comportamentos estudados entre os alunos que frequentam o ensino superior português, fazem parte (*hacen parte*) do maior problema de saúde pública em Portugal e no mundo: o problema cardiovascular.

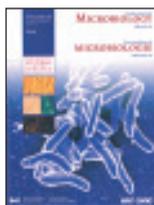
A coorte agora (*ahora*) identificada será objecto dum (*de un*) estudo longitudinal subsequente onde será analisado o impacto dos comportamentos adquiridos na saúde dos estudantes ao longo da vida académica universitária

Se a Universidade tem (*tiene*) como missão expandir o acesso ao saber (*al saber*) em benefício das pessoas e da sociedade, como se explicam então (*entonces*) os resultados encontrados, emergentes dos comportamentos insanos?

Bacillus cereus y el succinato. Transporte, utilización y genómica

José Edgardo Escamilla Marván

Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, México



Escamilla Marván describe para SIIC su artículo editado en *Canadian Journal of Microbiology* 54(6):456-466, Jun 2008

La colección en papel de *Canadian Journal of Microbiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006.

Indizada en Biological Abstracts, Biological and Agricultural Index, CAB Abstracts, Chemical Abstracts, Current Contents/Clinical Medicine, Elsevier Biobase, EMBASE Excerpta Medica, Environmental Abstracts, Index Medicus MEDLINE, Life Sciences Collection, Pascal et Francis (INST-CNRS), Science Citation Index y SIIC Data Bases.



www.siicalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicalud.com/lmr/ppselehtml.php

México DF, México (*especial para SIIC*)

Se ha propuesto que el ancestro común para el grupo *cereus* de bacterias era una bacteria de suelo. La característica principal de las bacterias del suelo, como *Bacillus subtilis*, es su multiplicidad en vías del catabolismo de carbohidratos. Sin embargo, en el caso de *Bacillus cereus*, considerada hasta hace no mucho tiempo como bacteria del suelo, el potencial metabólico, sus propiedades fisiológicas y el análisis de su genoma en las bases de datos son consistentes con la propuesta de que el ancestro común del grupo *cereus* de bacterias, es un patógeno oportunista.

B. cereus, al igual que *Bacillus anthracis* y *Bacillus thuringiensis*, presenta un número limitado de genes que codifican para las vías de degradación de carbohidratos. Sustituyendo estas vías, estas bacterias poseen un gran número de genes que codifican para enzimas proteolíticas, una gran cantidad de transportadores de péptidos y aminoácidos. Es especialmente importante en *B. cereus*, al igual que en las otras dos especies patógenas, la presencia de numerosos genes que codifican para factores de invasión, de establecimiento y de propagación de estas bacterias en el huésped.

En nuestro trabajo estudiamos la utilización externa de succinato y las propiedades de la succinato:menaquinona 7 oxidorreductasa (SQR) en la membrana y purificada a homogeneidad. Asimismo, analizamos en las bases de datos de NCBI (ncbi.nlm.nih.gov/Blast) y *The Institute for Genomic Research* (www.tigr.org) el genoma de varias subespecies de *B. cereus*.

B. cereus no es capaz de introducir de manera eficiente el succinato exógeno, como se puede concluir al comparar la cinética de transporte de membrana para [14C] succinato, entre *B. cereus* y *B. subtilis*; los resultados nos revelan que la velocidad de transporte en *B. cereus* es 3.5 veces menor a la obtenida con *B. subtilis*.

Determinamos también la utilización por *B. cereus* de C4-dicarboxilatos como única fuente de carbono. Dicha utilización fue monitoreada midiendo la capacidad de estimulación del crecimiento por succinato, fumarato o malato. Observamos que el crecimiento sólo fue estimulado por la presencia de malato.

La respiración endógena de células vegetativas de *B. cereus* tampoco es estimulada por dicarboxilatos. La respiración de las células fue escasamente estimulada por la adición de succinato o fumarato; sin embargo, la respiración de células de *B. subtilis* en las mismas condiciones fue estimulada 4 veces con los mismos dicarboxilatos. En contraste, la adición de glutamato o alanina estimula hasta 9 veces la respiración endógena de células de *B. cereus*.

En *B. subtilis*, el operón *ydbEFGH* codifica para las proteínas encargadas del transporte de ácidos C4-dicarboxílicos y sus sistemas de regulación. Analizamos el genoma de varias subespecies de *B. cereus* (ATCC 14579, ATCC 10987 y E33L) utilizando las bases de datos mencionadas en busca de un ortólogo de este operón. No pudimos encontrar ninguna secuencia

que tuviera una similitud significativa con los genes *ydbE*, *ydbF* o *ydbG*, en ninguna de las subespecies mencionadas. Es muy interesante que un gen con alta similitud con el gen *ydbH*, el gen *dctA*, que codifica para la proteína transportadora de ácidos C4-dicarboxílicos, fue identificado en *B. cereus* ATCC 10987 y *B. cereus* E33L, aunque estuvo ausente en *B. cereus* ATCC 14579.

Estos resultados sugieren que *B. cereus* carece de un sistema funcional para el transporte de ácidos C4-dicarboxílicos, como el descrito en *B. subtilis*. La falta de este sistema puede explicar la escasa asimilación y utilización de succinato para la respiración o como fuente de carbono durante el crecimiento.

La SQR, enzima que oxida el succinato a fumarato, utiliza a la menaquinona 7 (MK7) como aceptor de electrones en *B. cereus*. Sin embargo, la actividad respiratoria promovida por succinato en membranas de células de esta bacteria fue muy mala; con todo, la oxidación de succinato utilizando aceptores de electrones artificiales, como fenazina metosulfato (PMS) en combinación con el diclorofenol indofenol (DPIP), fue 25 veces mayor a la actividad respiratoria provocada por él. Además, si analizamos el curso temporal de reducción de citocromos en esta misma preparación, utilizando como reductor NADH y lo comparamos con la reducción inducida con succinato, observamos que NADH produce una reducción rápida y completa de citocromos tipo b, c y a, mientras que el succinato reduce sólo el 50% de citocromo b, sin reducir los demás citocromos.

Este resultado apunta a que la reducción de la MK7 endógena por la SQR es el paso limitante en la velocidad de transporte de electrones inducido por el succinato. Más aun, la fotoinactivación (UV360) de la MK7, abate la capacidad del NADH para reducir los citocromos de la cadena respiratoria, mientras que los niveles de reducción de citocromo b promovidos por succinato no se ven afectados. Estos resultados indican que el citocromo b558 reducido por el succinato está localizado antes de la MK7 y forma parte funcional del complejo SQR.

Las propiedades cinéticas y moleculares de la SQR purificada fueron muy similares a las informadas para la misma enzima de *B. subtilis*. En cuanto a sus propiedades moleculares, la enzima consiste de tres subunidades (SdhA: 65kDa; SdhB: 29kDa; SdhC: 19kDa). La subunidad pequeña contiene dos citocromos b como grupos prostéticos; 4 histidinas conservadas fueron identificadas al analizar el genoma de *B. cereus*, que deben ser los aminoácidos que actúan como ligandos de los hemo B. Los potenciales estándar aparentes de óxido-reducción determinados para los citocromos b en *B. cereus* (+79 y -68 mV; pH = 7.6) son cercanos a los determinados para *B. subtilis* (+65 y -96; pH = 7). Con estas características, podemos concluir que la SQR aquí purificada pertenece al grupo B de las enzimas SQR.

En conclusión, nuestro trabajo aporta evidencia cinética, molecular y genómica que demuestra que *B. cereus*, a pesar de poseer una succinato:menaquinona reductasa con características moleculares semejantes a las descritas para *B. subtilis* no es capaz de utilizar el succinato como fuente exógena para la respiración y tampoco como fuente de carbono. Ofrecemos dos explicaciones para este comportamiento: a) *B. cereus* no es capaz de transportar el succinato eficientemente pues su genoma parece carecer de los genes que codifican para un sistema de transporte de ácidos C4-dicarboxílicos; además, b) las propiedades cinéticas de la SQR en membrana sugieren que la enzima no reduce eficientemente la quinona endógena (MK7), tal y como lo hace la NADH-deshidrogenasa, aunque no se descarta la posibilidad de que esta diferencia no ocurra *in vivo*. Nuestros resultados y comparaciones genómicas previas de diversas especies de *Bacillus* apoyan la propuesta que postula que el grupo *cereus* de bacterias tiene su origen en un ancestro patógeno oportunista y no, como había sido postulado anteriormente, en una bacteria del suelo.

Masa ósea y marcadores de la remodelación en mujeres hipertensas tratadas con tiazidas

José M. Olmos Martínez

Universidad de Cantabria, Santander, España



Olmos Martínez describe para SIIC su artículo editado en *Maturitas* 65(4):396-402, Abr 2010. La colección en papel de *Maturitas* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. Indizada en Biosciences Information Service of Biological Abstracts (BIOSIS), Current Contents/Life Sciences, EMBASE Excerpta Medica, Elsevier BIOBASE, MEDLINE, Pascal et Francis (INST-CNRS), PsycINFO, PsycLIT, Scopus y SIIC Data Bases.



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

Santander, España (especial para SIIC)

El objetivo de nuestro estudio consistió en valorar la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores bioquímicos de la remodelación ósea en mujeres posmenopáusicas hipertensas, y comparar los posibles efectos del tratamiento con tiazidas con los producidos por otros antihipertensivos. Para ello, se estudiaron 636 mujeres posmenopáusicas de 66 ± 9 años incluidas en un estudio poblacional de tamizaje de osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas que se está llevando a cabo en personas atendidas en un Centro de Salud de Cantabria, España (La Cohorte Camargo). De ellas, 293 eran hipertensas y recibían tratamiento con tiazidas (n = 160) o con otros antihipertensivos (n = 133), mientras que las 343 restantes eran normotensas y formaron el grupo control. Ninguna de estas mujeres había sido diagnosticada previamente por osteoporosis ni recibía tratamiento con antirresortivos o glucocorticoides. En todas las participantes incluidas en el estudio se determinaron los niveles séricos de un marcador de formación ósea –pro péptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP)–, y de un marcador de resorción ósea –telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (β₂-CrossLaps, β₂ CTX)–, las concentraciones de hormona paratiroidea intacta (PTHi) y los niveles de 25-OH vitamina D [25(OH)D], mediante electroquimioluminiscencia (Elecsys 2010, Roche). También se determinó la DMO en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) mediante absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA; Hologic QDR 4500).

La media de edad de las mujeres tratadas con tiazidas fue de 67 ± 9 años y en las no tratadas de 60 ± 8 años (p < 0.01). También fue mayor el peso medio 73 ± 14 vs. 67 ± 11 kg; p < 0.001) y el índice de masa corporal (IMC):

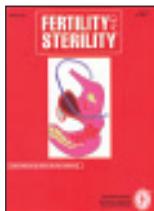
30.2 ± 5.2 vs. 27.7 ± 4.5 kg/m²; p < 0.001). La DMO expresada en g/cm² fue mayor en las mujeres tratadas con tiazidas, tanto en la CL (0.934 ± 0.142 vs. 0.898 ± 0.132 g/cm²; p < 0.05), como en el CF (0.738 ± 0.111 vs. 0.713 ± 0.115 g/cm²; p < 0.05) al compararse con el grupo control, aunque no se observaron diferencias significativas en la DMO de la CT (CF: 0.744 ± 0.110 vs. 0.720 ± 0.116; CT: 0.871 ± 0.122 vs. 0.850 ± 0.126 g/cm²). Sin embargo, al expresar los valores de DMO como puntaje z (lo que implica un ajuste por la edad) también se observó un aumento significativo en las mujeres tratadas con otros antihipertensivos. Las mujeres hipertensas presentaban además una disminución significativa en los marcadores de formación (PINP: 43.0 ± 21.3 vs. 50.5 ± 17.9 ng/ml; p < 0.001) y resorción (β₂-CTX: 0.329 ± 0.186 vs. 0.411 ± 0.184 ng/ml; p < 0.001), que fue más intensa en las que recibían tiazidas. Tras ajustar por la edad, el peso, el IMC, la ingesta de calcio, los antecedentes de diabetes o dislipidemia, estos cambios permanecieron significativos solamente en las pacientes tratadas con tiazidas. Por otra parte, en los dos grupos de mujeres hipertensas, los niveles de calcio (tiazidas: 9.7 ± 0.4; otros antihipertensivos: 9.7 ± 0.4; controles: 9.6 ± 0.3 mg/dl, p < 0.01) y PTHi (tiazidas: 55 ± 21; otros antihipertensivos: 55 ± 32; controles: 51 ± 23 pg/ml) fueron significativamente mayores y los de 25(OH)D, menores (tiazidas: 23 ± 8; otros antihipertensivos: 23 ± 9; controles: 25 ± 9 ng/ml). Por lo tanto, en nuestro trabajo hemos constatado que las mujeres hipertensas tratadas con tiazidas presentan un aumento en la DMO y una disminución en los marcadores de remodelación. Las mujeres hipertensas tratadas con otros fármacos presentan también cambios similares aunque menos intensos. Sin embargo, tras realizar el ajuste por los posibles factores de confusión, estas diferencias persisten únicamente en las mujeres tratadas con tiazidas, lo cual sugiere que las diferencias observadas en las tratadas con otros fármacos guardan relación con la hipertensión o con otros factores asociados a este proceso, como por ejemplo el aumento del IMC. Sin embargo, en el caso de las pacientes tratadas con tiazidas, serían estos fármacos los responsables de los cambios que se observan en el metabolismo mineral.

Por tanto, nuestros resultados coinciden con la idea de que las tiazidas podrían tener un efecto beneficioso sobre el esqueleto, por lo que debe tenerse en cuenta este aspecto a la hora de tratar la hipertensión arterial, especialmente en mujeres posmenopáusicas que presenten factores de riesgo de osteoporosis.

La vitrificación de blastocistos humanos genéticamente diagnosticados incrementa la tasa acumulada de gestación

María-José Escribá

Instituto Valenciano de Infertilidad, Valencia, España



Escribá describe para SIIC su artículo editado en *Fertility and Sterility* 89(4):840-846, Abr 2008. La colección en papel de *Fertility and Sterility* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Biosis, Chemical Abstracts, Current Contents, Embase, Index Medicus, Nutrition Abstracts, Science Citation Index y SIIC Data Bases.



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

Valencia, España (especial para SIIC)

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es una TRA que permite la identificación y elección de aquellos embriones no afectados por ciertas cromosopatías numéricas o estructurales.

En los programas de DGP es práctica habitual crioconservar los preembriones el día 3 de desarrollo una vez realizada la biopsia (practicar una abertura en la zona pelúcida y extraer uno o dos blastómeros). Pese a los numerosos intentos por crioconservar eficientemente tales preembriones biopsiados, la supervivencia a los protocolos clásicos de congelación lenta es desalentadora, principalmente debido a la pérdida blastomérica por daños intracelulares y lisis o al “escape” de blastómeros a través de la abertura practicada en la zona.

Alternativamente, el Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI-Valencia, España) asocia el servicio asistencial de DGP al cultivo prolongado, retrasando la transferencia embrionaria al estadio de blastocisto. Esta estrategia aporta

varias ventajas desde que se realiza la biopsia embrionaria (día 3 de desarrollo) ya que al tiempo que se realizan los análisis y confirmaciones citogenéticas, el embrión prosigue su desarrollo *in vitro*. En el quinto día de desarrollo, los datos propios de cada embrión, referentes a su evolución *in vitro* y normalidad cromosómica son contrastados, lo que permite la selección de blastocistos cromosómica y morfológicamente normales. Independientemente de la repercusión del cultivo prolongado en el programa de DGP existen pacientes para las que la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto está más que indicada (deseo de gestación única, incompetencia cervical, fracasos repetidos de implantación, etc.). Con los protocolos de cultivo prolongado asistimos a la autoselección embrionaria, que supone una reducción en el número de efectivos embrionarios finales, en pro de la calidad y el potencial embrionario.

La transferencia de blastocistos también es ventajosa porque existe una mejor sincronía entre el blastocisto y un endometrio más receptivo, con contracciones uterinas en descenso, lo que contribuye a mejorar la tasa de implantación.

En cualquier caso, cuando la indicación sea un cultivo embrionario prolongado a blastocisto se seleccionarán los óptimos para su transferencia, y el excedente, para su crioconservación. Por ello es necesario disponer de un protocolo eficiente de crioconservación de blastocistos que *a priori* aventaja a la crioconservación de preembriones tempranos:

- 1) El blastocisto tiene mayor número de células, por lo que la pérdida de algunas de ellas como consecuencia de la congelación/vitrificación, no debería comprometer la viabilidad posterior, como sucede en los embriones tempranos.
- 2) Con el embrión desarrollándose, las conexiones entre células embrionarias

evolucionan desde las débiles uniones intercelulares, características de los estadios tempranos, hasta uniones epiteliales altamente especializadas, propias de los blastocistos. En este contexto, la probabilidad de pérdida celular por "escape" se anula en los blastocistos con independencia de la integridad de la zona.

3) Aspectos logísticos y psicológicos. Desde un punto de vista logístico, los embriones que cubrirían las exigencias del cultivo prolongado, evolucionando a blastocisto y, si procede, cromosómicamente diagnosticados como normales serán transferidos, y el excedente embrionario, si procede, crioconservado, reduciéndose así el número de preembriones a crioconservar/almacenar.

Con ello, la información procurada a los progenitores es más realista en cuanto al número de embriones potencialmente disponibles.

La crioconservación de blastocistos ha sido abordada por distintas técnicas y protocolos, basada en un incremento extremo en la viscosidad, además de requerir infraestructura específica, ofrecen resultados de supervivencia y viabilidad posterior desalentadores y altamente variables.

Alternativamente, la vitrificación es una técnica de crioconservación de no equilibrio, basada en un incremento extremo en la viscosidad. En síntesis, es un cambio de estado de segundo orden logrado bien empleando elevadas concentraciones de crioprotectores o aplicando elevada velocidad de enfriamiento.

Pese a que los crioprotectores *per se* no son tóxicos, su naturaleza, concentración y tiempo de exposición puede penalizar la posterior viabilidad celular. Así, actualmente, las investigaciones en materia de vitrificación se centran en emplear concentraciones moderadas de crioprotectores (o combinaciones de ellos), aplicando tasas de enfriamiento extremas, lo que se logra reduciendo el volumen de la criosolución y/o diseñando soportes de nueva generación que requieren el contacto directo de la criosolución con el nitrógeno líquido. Así, durante el enfriamiento, el almacenaje o ambos, existe un riesgo potencial de contaminación cruzada por microorganismos presentes en el nitrógeno.

El protocolo de vitrificación, desarrollado por Yokota y col. con modificaciones es el protocolo de vitrificación de blastocistos humanos en sistema cerrado que empleamos actualmente en nuestro laboratorio. Empleando concentraciones equimolares de EG y DMSO como crioprotectores y pajuelas francesas de 0.25 ml, selladas, como *carriers*, hemos logrado una supervivencia del 50%, presentando los blastocistos desvitrificados buena morfología aparente y ultraestructural.

Con el objetivo de evaluar la tasa de supervivencia y los resultados clínicos de nuestro protocolo de vitrificación de blastocistos, el presente estudio incluye 69 pacientes con transferencia electiva de blastocistos. De estas pacientes, 40 presentaban indicación de DGP y vitrificaron 82 blastocistos biopsiados y analizados tras la transferencia en fresco; otras 29 pacientes con transferencia electiva de blastocistos no biopsiados ni analizados vitrificaron un excedente total de 79 blastocistos.

Tras el resultado clínico fallido del ciclo fresco, algunas pacientes acudieron a la clínica para programar la transferencia de sus blastocistos crioconservados. Tras la preparación endometrial en ciclo sustituido, los blastocistos fueron desvitrificados. En ambos grupos, las tasas de supervivencia fueron similares (48% en promedio).

De los 69 ciclos programados, 64% culminaron en transferencia de un número promedio de 1.7 ± 0.5 blastocistos por paciente.

Los resultados clínicos de los ciclos de criotransferencia fueron comparables en ambos grupos, destacando un 41% de gestación clínica, 34% de gestación en curso por *transfer* realizado y una tasa de implantación del 34%. Estos resultados sugieren que la discontinuidad de la zona pelúcida en los blastocistos de PGD no compromete ni su supervivencia ni su potencial de desarrollo posterior. En este sentido, planteamos estudiar la distribución de frecuencias de los estadios embrionarios en ambos grupos. Sorprendentemente, el estadio más frecuente en el programa de PGD (día 5 de desarrollo) fue el blastocisto en eclosión (*hatching*, 43%); mientras que de entre los blastocistos no pertenecientes al programa de DGP (control, día 6 de desarrollo), el 60% estaban en expansión (menos evolucionados que los blastocistos de DGP).

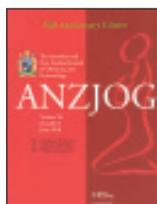
Sin embargo, el análisis estadístico entre grupos, no mostró efecto alguno del grado de evolución de los blastocistos sobre las tasas de supervivencia. Finalmente, estudiamos la tasa acumulada de gestación en curso/a término en sendos programas. Así, complementar un ciclo fresco de DGP con los excedentes vitrificados eleva la tasa acumulada de gestación en curso del 47% al 53%. De forma similar, los ciclos de transferencia de blastocistos en fresco rinden una tasa acumulada de gestación en curso del 45%, que asciende al 53% con la inclusión de las transferencias de blastocistos vitrificados.

En conclusión, la vitrificación de blastocistos incrementa el resultado clínico acumulado por ciclo de estimulación; no obstante, las modestas tasas de supervivencia de los blastocistos, cualquiera que sea su origen o estadio, exigen abundar en nuevos protocolos de crioconservación, como los basados en mínimos volúmenes.

Prevalência de câncer de endométrio em mulheres assintomáticas com obesidade

Alexandre de Souza Viola

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil



De Souza Viola describe su artículo editado en **ANZIOG** 48(2):207-213, Abr 2008. La colección en papel de ANZIOG ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Index Medicus/Medline, Biosis, Embase, Elsevier Biobase, Elsevier GeoAbstracts, Nutrition Abstracts and Reviews, Chemical Abstracts Service y **SIIC Data Bases**.



www.siiisalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siiisalud.com/lmr/ppselehtml.php

Campinas, Brasil (especial para SIIC)

Obesidade é um problema de saúde pública e se faz (se *vuelve*) necessário saber se as mulheres obesas assintomáticas precisam ser avaliadas (ser *evaluadas*) quanto às alterações endometriais.

Determinar a prevalência de hiperplasia e câncer de endométrio em mulheres assintomáticas com sobrepeso ou obesidade.

Foi realizado um estudo de corte transversal com 193 mulheres submetidas (*sometidas*) a biópsia de endométrio com Pipelle de Cornier. Os resultados

do estudo anatomopatológico foram (*foron*) divididos em normal, hiperplasia e câncer e comparados com o índice de massa corporal (IMC; kg/m²). Para a análise estatística, as mulheres foram divididas em dois grupos: mulheres na idade reprodutiva e mulheres na pós menopausa, e de acordo com o IMC e sobrepeso e obesidade.

A prevalência de câncer de endométrio e hiperplasia foi de 1.0% e 5.8% em mulheres na idade reprodutiva e 3.0% e 12.1% nas mulheres na pós menopausa, respectivamente. De acordo com a regressão logística, encontramos nas mulheres na pós menopausa um risco (*riesgo*) aumentado para hiperplasia e câncer de endométrio de 1.19 (95% de intervalo de confiança (IC): 0.36-3.90), para as mulheres na pós menopausa e com obesidade severa um aumento de 1.58 na odds ratio (OR) (95% IC: 0.30-8.23) e para mulheres na pós menopausa com obesidade mórbida um OR de 2.72 (95% IC: 0.65-11.5). Não encontramos risco aumentado para as mulheres na idade reprodutiva com sobrepeso ou obesidade.

Nossos (*Nuestros*) resultados mostraram que mulheres assintomáticas na pós-menopausa com obesidade severa ou mórbida têm um risco aumentado de desenvolver hiperplasia e câncer de endométrio; no entanto, não encontramos o mesmo nas mulheres em idade reprodutiva.

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 140 000 documentos publicados en 1.500 fuentes estratégicas, * cifras éstas en constante crecimiento. **



Conceptos y cifras

Las ilustraciones de *Conceptos y cifras* corresponden a detalles de una tabla médica de la etnia waunana (Colombia).

Sarcoidosis

Los granulomas no caseosos son las lesiones características de la sarcoidosis, una enfermedad que afecta múltiples órganos y que presenta distribución mundial. Afecta principalmente a individuos de 20 a 40 años, con un claro predominio por el sexo femenino [Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery 136(3):251-255].

Neurocriptococosis

El compromiso del sistema nervioso central se comprueba en el 54% a 68% de los pacientes con criptococosis, mientras que la mortalidad varía entre el 30% y el 50%, a pesar del uso apropiado de fármacos antifúngicos [Clinical Infectious Diseases 49(11): 1721-1728].

Demencias

La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular son los subtipos de demencia más frecuentes y difieren en términos de sintomatología cognitiva. Por este motivo, resulta interesante evaluar los síntomas conductuales y psicológicos característicos de cada entidad [International Psychogeriatrics 22(2):300-305].

Vulvovaginitis infantil

La identificación de los factores de riesgo que predisponen a la vulvovaginitis en niñas prepúberes, junto con el interrogatorio y el examen de la región anogenital, ayuda a diferenciar la vulvovaginitis inespecífica (que representa la mayoría de los casos) de la vulvovaginitis específica o de etiología infecciosa [Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology 24(2):129-137].

Linfomas MALT

El reconocimiento de los linfomas MALT originados en el estómago y otros sitios extraganglionares como entidades diferentes de los linfomas ganglionares permite una mejor comprensión de su patogenia y la selección de un tratamiento más adecuado [Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology 24(1):3-12].

Apnea del sueño y riesgo vascular

Los estudios epidemiológicos y de intervención revelaron que la apnea obstructiva del sueño se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular y con alteraciones del metabolismo de la glucosa [Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 95(2):483-495].

Vinculan la psoriasis con la enfermedad periodontal destructiva

Acta Odontologica Scandinavica
68(3):165-170, May 2010



Oslo, Noruega

Los pacientes con psoriasis presentan pérdida de masa ósea significativamente mayor que otros enfermos de igual edad y sexo.

La periodontitis destructiva se considera una enfermedad muy frecuente y se caracteriza por la infección bacteriana asociada con agresión inmunitaria de los tejidos que sostienen las piezas dentarias. Si bien los microorganismos gramnegativos anaerobios parecen los principales patógenos involucrados, los estreptococos betahemolíticos forman parte de la flora asociada con esta enfermedad.

Por otra parte, la psoriasis es una afección crónica, inflamatoria y multisistémica, con una prevalencia estimada del 2% en la población general. Entre los factores relacionados de la enfermedad se destacan la predisposición genética, las infecciones estreptocócicas y diferentes variables clínicas y psicológicas. Tanto la periodontitis como la psoriasis comparten entre sus mecanismos patogénicos una respuesta inmunitaria exagerada a la presencia de la microflora epitelial. Por lo tanto, la presencia de procesos fisiopatológicos comunes permite suponer una asociación entre estas enfermedades.

Sobre la base de estos conceptos, los autores llevaron a cabo un análisis comparativo en el cual participaron 155 pacientes noruegos con psoriasis y un grupo de control de 155 sujetos, con edad y distribución por sexos similares. Se llevaron a cabo radiografías dinámicas durante el proceso de morder, así como un cuestionario acerca del diagnóstico presuntivo o confirmado de periodontitis. Se definieron como criterios de valoración la masa ósea y la pérdida de piezas dentales.

La media de edad de la población de estudio se calculó en 51 años, con un 43.2% de varones. De acuerdo con los expertos, se describió en los pacientes con psoriasis una pérdida significativamente

mayor de masa ósea y de piezas dentarias ($p < 0.001$ para ambas comparaciones). Esta diferencia fue independiente de la edad de los enfermos. En otro orden, se identificaron otras comorbilidades en el 25% de los participantes, si bien sólo el 5.5% de estas afecciones se asociaban con enfermedades periodontales.

Los investigadores recuerdan que la reducción de la masa ósea reconocida en las radiografías dinámicas durante la mordida se considera un indicador válido de enfermedad periodontal destructiva en todos los grupos etarios. Por otra parte, agregan que la causa más frecuente de remoción de piezas dentarias, con la excepción de los terceros molares, en la población noruega no menor de 45 años, es la enfermedad periodontal, en particular en relación con los premolares y molares, tanto del maxilar superior como de la mandíbula.

Entre los probables mecanismos subyacentes de esta asociación entre la psoriasis y la enfermedad periodontal se postula la participación de la inmunidad natural, en términos de la respuesta adaptativa mediada por linfocitos T y B. Se demostró una regulación en aumento de los receptores tipo *toll* en la piel de los pacientes con psoriasis y en el espacio periodontal de los individuos con periodontitis. Esta mayor expresión se vincula con la amplificación de la inflamación con posterior activación de los linfocitos T. De este modo, se especula que, en el contexto de una predisposición genética, diversos componentes de la respuesta inmunitaria innata, como los receptores tipo *toll*, podrían relacionarse con la patogénesis de ambas enfermedades.

Así, los investigadores concluyen que, si bien la psoriasis y la enfermedad periodontal parecen vincularse con procesos subyacentes similares, los resultados deben interpretarse de modo cauteloso y que se requieren más estudios experimentales para confirmar esta hipótesis de una causalidad común para ambas afecciones.

Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/insic.php/116919

Describen dos casos de tumor de células de Sértoli

Archivos Españoles de Urología
63(5):392-396, Jun 2010

Toledo, España

La incidencia de los tumores de células de Sértoli (TCS) es un poco más elevada que la informada en la bibliografía médica.

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/lmr/listamrevhtm.php

** Ver incorporaciones en Novedades de SIIC: www.siic.salud.com/main/novedades/novedades_siic.htm

La presentación más habitual es la masa testicular indolora, que puede asociarse con signos de alteración hormonal concomitantes.

El TCS es una neoplasia que deriva de los cordones sexuales del estroma testicular. Se observa con baja frecuencia, representa del 0.4% al 1.5% de los tumores testiculares del adulto y el 4% de los casos pediátricos.

Los investigadores de este estudio presentan 86 pacientes con cáncer testicular entre 1991 y 2006, con una prevalencia de 0.09%. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 32 años. La variedad predominante fue de origen germinal (86%), mientras que el TCS representó el 2.3% (2 casos).

En cuanto a los dos casos citados, el primero era un joven de 21 años que refería dolor testicular derecho de 3 meses de evolución y además presentaba una tumoración sólida local. Las imágenes por ecografía confirmaron el tumor; los valores de marcadores tumorales no difirieron de la normalidad. Se realizó orquiectomía como conducta terapéutica. El paciente se mantuvo asintomático hasta 72 meses después de la intervención.

El segundo caso corresponde a un individuo de 48 años con antecedentes de vasectomía 12 meses antes de la aparición de los síntomas. El paciente refería dolor testicular derecho de 3 semanas de evolución con imagen ecográfica compatible con la presencia de tumor; en este caso, los valores de laboratorio también se mantuvieron dentro de la normalidad. Con la práctica de orquiectomía radical se consiguió la resolución de los síntomas, sin recidivas a lo largo de 40 meses de evolución.

Aunque el TCS fue descrito por primera vez en 1949, recién en 1977 se realizó una clasificación definitiva para diferenciar entre los subtipos existentes. Según lo relatado, la máxima incidencia tiene lugar en lactantes y también entre los 20 y 45 años, su aparición más allá de los 50 años es infrecuente. El TCS se divide en tres subtipos: la forma clásica, que tiene un 10% a 30% de asociación con alteraciones endocrinas; el TCS de células grandes calcificadas, considerada la variedad más agresiva y que afecta a personas de menos de 20 años, y el TCS esclerosante, con predominio de síntomas locales, exclusivamente.

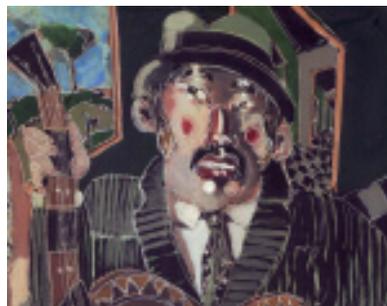
Sólo un 10% de los TCS se comportan como tumores malignos. Los indicadores de malignidad son el tamaño mayor de 5 cm y la presencia de necrosis e invasión vascular y linfática. En el 12% de los casos aparecen metástasis que afectan principalmente ganglios, huesos y pulmón. El diagnóstico diferencial, a nivel patológico, debe realizarse con tumores de células de Leydig, hiperplasia de células de Sertoli, adenoma tubular de Pick, tumores de la granulosa, tumores de Sertoli-Leydig, tumor carcinoide testicular, tumor adenomatoide y metástasis (sobre todo del adenocarcinoma prostático).

El tratamiento más efectivo es la orquiectomía radical, como en cualquier lesión testicular neoplásica. Sin embargo, algunos autores sugieren la orquiectomía parcial con conservación de tejido testicular en los niños, por causas estéticas, funcionales y psicológicas. No se informaron casos de malignidad en TCS en niños, por lo cual se ha llegado a proponer la abstención de la orquiectomía en estos casos. Para los casos de TCS maligno se ha empleado radioterapia y quimioterapia con resultados controvertidos. Dada la escasa casuística y puesto que un 10% de los TCS son malignos, el seguimiento de los pacientes debe ser de por vida, a pesar de la falta de un protocolo que guíe este control.

Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/insic.php/115798

Incidencia de sarcoma de Kaposi en varones homosexuales infectados por VIH

Journal of the National Cancer Institute
102(11):784-792, Jun 2010



Londres, Reino Unido

El recuento de linfocitos CD4 fue el factor de mayor asociación con la presencia de sarcoma de Kaposi (SK) en sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

La aparición del SK depende de la infección por el herpesvirus humano 8; sin embargo, no todos los individuos infectados evolucionan con esta neoplasia. Existen datos que permiten asociar la aparición del SK con la inmunosupresión. Esto concuerda con el hecho de que la TARGA redujo el riesgo de SK, a partir de una disminución de la virulencia del VIH y de una mejora en la condición inmunitaria. Sin embargo, también se registraron casos de SK en pacientes VIH positivos sin inmunosupresión; por lo tanto, la influencia de la TARGA y del estado inmunitario es controvertida.

Una de las teorías más recientes postula que es probable que se trate de una nueva variante del SK. También se considera que la expectativa de vida de los individuos VIH positivos se ha incrementado, con lo cual ha aumentado el tiempo de exposición a enfermedades favorecidas por el estado de inmunodeficiencia crónica. En este estudio se analizó una amplia base de datos para

estudiar los factores con posible asociación con el SK (la edad, la duración de la enfermedad, tiempo de diagnóstico y la TARGA). También se investigaron parámetros del estado inmunitario de los sujetos, como el recuento de linfocitos CD4 (último registro, nadir y promedio) y la carga viral. Los datos fueron obtenidos de la *Concerted Action of Seroconversion to AIDS and Death in Europe Collaboration*.

Se incluyeron varones homosexuales mayores de 16 años al momento del diagnóstico. Los datos de incidencia del SK fueron evaluados por separado para tres períodos: previo a 1996 (antes de la aplicación de la TARGA), de 1996 a 2000 (aplicación de TARGA con inhibidores de la proteasa inespecíficos) y de 2001 a 2006 (TARGA con inhibidores de la proteasa específicos e inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa).

De los 9 473 individuos incluidos, 555 tenían diagnóstico de SK, de los cuales 319 fallecieron. El porcentaje de sujetos que presentó una supervivencia de 24 meses luego del diagnóstico del SK fue cambiando en los distintos períodos estudiados: 35% previo a 1996, 84% entre 1996 y 2000, y 81% entre 2001 y 2006. Estos datos permiten afirmar la eficacia conseguida con la TARGA; sin embargo no se observaron diferencias entre la TARGA con inhibidores de la proteasa inespecíficos en relación con la terapia con inhibidores específicos. El recuento de linfocitos CD4 actualizado mostró asociación con la incidencia de SK en sujetos con TARGA, con un riesgo relativo (RR) de 18.91 para niveles < 200 cél/mm³, un RR = 3.55 para niveles entre 200 y 349 cél/mm³ y un RR = 4.11 para niveles entre 349 y 499 cél/mm³. No se observaron asociaciones entre el SK y la edad, la duración de la enfermedad o el nadir del nivel de linfocitos CD4.

También se describió una reducción de la incidencia del SK en sujetos con TARGA en comparación con aquellos que no recibieron ese tratamiento. El nivel de linfocitos CD4 al momento de diagnóstico de SK fue mayor en los sujetos con TARGA, lo que puede deberse a que los individuos en tratamiento farmacológico tienen mayor supervisión médica en relación con los que no reciben TARGA. Se infiere que el diagnóstico de SK fue más temprano en el primer grupo.

Otro fenómeno observado en los pacientes que reciben TARGA fue la mayor incidencia de SK durante el primer año de tratamiento; tal vez estos eventos se relacionen con el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Si bien esta complicación se considera de baja asociación con el SK, es probable que muchos eventos de SK hayan sido diagnosticados de manera errónea como fracaso del tratamiento.

Una de las debilidades del estudio fue la falta de datos acerca de la adhesión al tratamiento, que pudo haber causado una sobrestimación de la incidencia de SK en sujetos que recibían TARGA.



Conceptos y cifras

Hipovitaminosis D e insuficiencia cardíaca

Si bien la deficiencia de la vitamina D podría tener cierto papel en la etiopatogenia de la insuficiencia cardíaca crónica, todavía no se sabe si la corrección del estado vitamínico mejora la supervivencia de estos enfermos. Aun así, el rastreo rutinario de la hipovitaminosis es recomendable, ya que la deficiencia vitamínica es muy frecuente. Se estima que más del 40% de los hombres y que más del 50% de las mujeres en los Estados Unidos tienen hipovitaminosis D (por debajo de los 30 ng/ml o de los 75 nmol/l) [Cleveland Clinic Journal of Medicine 77(5):290-293].

Tumores sinosnales

Son neoplasias de presentación infrecuente, con una incidencia menor del 1% para todas las enfermedades malignas y del 3% en relación con todas las neoplasias de la región proximal de las vías aérea y digestiva [Indian Journal of Pathology & Microbiology 53(1):28-34].

Fracturas por corticoterapia

El uso de corticoides aumenta el riesgo de fracturas independientemente de la densidad mineral ósea que presente el paciente [Bone 46(4):929-34].

Biopsia percutánea

Es un método diagnóstico bien establecido para la evaluación de lesiones pulmonares, con escasa morbilidad y muy infrecuente mortalidad [European Journal of Radiology 73(3):551-554].

Enfermedad de Crohn

Los pacientes con enfermedad leve son tratados con aminosalicilatos o budesonida de liberación retardada; aquellos con enfermedad moderada a grave son tratados con corticosteroides convencionales y a los enfermos refractarios a estos últimos se les indican agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral [Digestive Diseases 27536-541].

Gastroparesia diabética

Es considerada como la fase terminal de la afección neuromuscular y sensorial a nivel gástrico producida por la diabetes [Clinical Gastroenterology and Hepatology 8(2):117-124].

Resistencia antibiótica

Si bien los tratamientos antibacterianos de uso tópico, como la mupirocina o el ácido fusídico, se encuentran establecidos en la práctica clínica, se describe una incidencia creciente de las tasas de resistencia a estos medicamentos en el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos [Expert Review of Anti-Infective Therapy 7(3):269-279].

Por lo observado, el diagnóstico temprano de la infección por VIH y la TARGA pueden asociarse con mejor pronóstico para los casos de SK. El monitoreo para detectar el herpesvirus 8 puede ser relevante, incluso en aquellos pacientes con buen estado inmunitario.

+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/115742

La fisiopatogenia de la oftalmopatía de Graves y sus repercusiones terapéuticas

New England Journal of Medicine
362(8):726-738, Feb 2010

Rochester, EE.UU.

Si bien en estudios recientes se reconocieron diferentes mecanismos relacionados con la oftalmopatía de Graves (OG), se advierte que tanto el receptor de tiroxina (TSH) de los fibroblastos orbitales como la inmunoreactividad cruzada contra el receptor del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) forman parte de la patogenia de esta enfermedad.

La OG, también llamada orbitopatía de Graves, es una enfermedad ocular grave que se presenta en general en sujetos con hipertiroidismo atribuido a la enfermedad de Graves, aunque se describe también en individuos eutiroideos o incluso con hipotiroidismo por tiroiditis crónica autoinmune. La OG se asocia con deterioro de la calidad de vida, así como con riesgo de amaurosis.

Se especula que los anticuerpos contra el receptor de TSH inducen en un subgrupo de fibroblastos orbitales la diferenciación a adipocitos. Estas células expresan receptores para la TSH y además son susceptibles a la acción de citoquinas inflamatorias, las cuales provocan una mayor producción de derivados del ácido hialurónico. Por otra parte, la estimulación del IGF-1 expresado en los fibroblastos se asocia con una mayor producción de quimioquinas vinculadas con la mayor llegada de linfocitos T a los tejidos orbitarios. Este proceso se relaciona con la elaboración de citoquinas, una mayor síntesis de prostaglandinas y acumulación de hialuronato en los tejidos muscular y adiposo de las órbitas.

No obstante, no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos vinculados con la OG. No sólo se involucran los citados autoanticuerpos en su patogenia, sino que se presume la participación de diferentes variantes fenotípicas en las señales moleculares y celulares.

De este modo, para cada anticuerpo anti-receptor de TSH podría corresponder una modalidad distinta de presentación de la OG, entre las que se destacan la presencia de orbitopatía en pacientes eutiroideos o bien el predominio de compromiso de los músculos oculomotores o del tejido adiposo orbitario.

Así, la mayor comprensión de la heterogeneidad de los anticuerpos y de los procesos de señalización constituye una alternativa para la investigación de nuevas opciones terapéuticas. Entre estas posibilidades, se citan ensayos en los cuales se demostró la potencial utilidad del rituximab y de algunas moléculas activas contra las citoquinas proinflamatorias, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral o del receptor de interleuquina 1. Se menciona la presunta utilidad de antagonistas competitivos del receptor de tiroxina. En este contexto, en las normativas recomendadas en 2008 por el *European Group on Graves' Orbitopathy* se hace hincapié en la importancia de la realización de estudios aleatorizados, controlados y multicéntricos para la evaluación de estos esquemas terapéuticos.

Por lo tanto, se señala la participación de diferentes procesos de autoinmunidad en la fisiopatología de la OG. La investigadora concluye destacando el papel de los distintos fenotipos de los anticuerpos contra el receptor de TSH y los fenómenos de inmunorreactividad cruzada, especialmente los vinculados con el IGF-1.

+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/112420

La marihuana provoca alteraciones morfológicas cerebelosas

Psychiatry Research-Neuroimaging
182(2):152-159, May 2010



Cincinnati, EE.UU.

El tetrahidrocanabinol, principio activo de la marihuana, provoca efectos sobre el sistema nervioso central por medio de los receptores de cannabinoides (CB₁). Estos receptores se encuentran ubicados en alta densidad en diversas regiones del sistema nervioso, entre las que se destaca el cerebelo.

Se ha citado que los cannabinoides endógenos actúan como mensajeros retrógrados en las sinapsis de las células de Purkinje, reconocidas como las principales neuronas corticales cerebelosas.

Mediante técnicas de resonancia magnética funcional se ha descrito que los adultos que consumen marihuana en forma aguda o crónica presentan disfunciones a nivel frontocerebeloso. Sin embargo, se demostraron alteraciones en el volumen del vermis cerebeloso en adultos jóvenes con antecede-

dentes de adicción a múltiples sustancias. En condiciones fisiológicas, el cerebelo participa del equilibrio, la velocidad psicomotora, la producción del lenguaje, la inhibición, la atención y la memoria asociativa.

Los autores de este análisis se propusieron caracterizar los volúmenes de las distintas áreas del cerebelo en una cohorte de 16 adolescentes con adicción crónica a la marihuana y que se encontraban en un período de abstinencia de 28 días. A tal fin, se eligió un grupo de control con la misma cantidad de participantes. Se obtuvieron datos relacionados con el uso de drogas y los antecedentes neurológicos y psicológicos, entre los que se mencionan el D-KEFS (*Delis-Kaplan Executive Function System*). Se efectuaron estudios de resonancia magnética funcional que fueron evaluados por especialistas en radiología para la determinación de los volúmenes de las diferentes áreas del cerebelo, en imágenes ponderadas en el tiempo de relajación T1.

En el grupo de consumidores de marihuana se verificó un incremento significativo del volumen de la región inferoposterior del vermis cerebeloso (definido como la suma de los lóbulos VIII, IX y X), en comparación con los resultados obtenidos en el grupo de control. Esta correlación fue independiente de otros cofactores como el uso de alcohol u otras sustancias adictivas, el sexo y el volumen intracraneal. Asimismo, los investigadores destacan que el incremento del volumen del vermis se relacionó con un mayor deterioro de las funciones ejecutivas ($p < 0.001$).

La marihuana representa la droga más utilizada por los adolescentes. La exposición a esta sustancia durante la etapa de neuromaduración se vincula con anomalías estructurales cerebrales, mientras que el uso crónico en la adolescencia provoca una ralentización del procesamiento psicomotor, entre otras funciones cognitivas relacionadas con el cerebelo. Se postula que la exposición crónica a la marihuana podría interrumpir el proceso de poda neuronal de la sustancia gris. Si bien el mecanismo subyacente se desconoce, se presume que los cannabinoides endógenos participan de la regulación de la actividad sináptica y de la plasticidad neuronal.

En consecuencia, el consumo crónico de marihuana podría provocar diversas alteraciones en el sistema endógeno con interrupción de estos mecanismos y deterioro de las funciones ejecutivas en los adolescentes.

El consumo crónico de marihuana por parte de este grupo poblacional se relaciona con anomalías volumétricas del vermis cerebeloso, las cuales parecen vincularse con alteraciones funcionales ejecutivas independientemente de otros cofactores.

Formas clínicas, patogenia y tratamiento de las afecciones de las manos de los pacientes diabéticos

Journal of Diabetes and its Complications
24(3):154-162, May 2010



Alejandrópolis, Grecia

Se ha empleado el concepto de "mano diabética" (MD) para describir un grupo de complicaciones asociadas con la diabetes. Si bien se identifican como MD las limitaciones de la movilidad articular o la rigidez, también se aplica esta definición para la contractura de Dupuytren y para el dedo en resorte.

En esta revisión se propone la reevaluación de esta afección y el análisis de estas enfermedades de la mano, que pueden resultar de gran importancia clínica en los pacientes con diabetes. A tal fin, los autores definen la frecuencia con la cual la MD se asocia con la diabetes, su vínculo con la hiperglucemia prolongada y su potencial relación con otras complicaciones de la diabetes.

Entre las afecciones de la mano vinculadas con la diabetes se citan la limitación de la movilidad articular (queiroartropatía diabética), la contractura de Dupuytren, la tenosinovitis de los flexores (dedo en resorte), los síndromes infecciosos (mano diabética tropical), la neuropatía periférica con ulceración, el síndrome del túnel carpiano, la neuropatía cubital, las enfermedades cutáneas y ungulares, la disminución de la fuerza de la mano y otras afecciones (síndrome hombro-mano, aterosclerosis de la insuficiencia renal terminal, osteoartropatía de Charcot, distrofia simpática refleja). De acuerdo con los datos disponibles, estas enfermedades son más prevalentes en los pacientes diabéticos y parecen relacionarse tanto con la duración de la diabetes como con el inadecuado control metabólico y con la presencia de complicaciones microvasculares.

Los expertos admiten la ausencia de definiciones precisas de MD en la bibliografía médica. La mayoría de los investigadores utilizan este concepto para referirse a la limitación de la movilidad articular, la contractura de Dupuytren y el dedo en resorte. En este análisis, se propone redefinir la MD como un síndrome de manifestaciones musculoesqueléticas de la mano en los pacientes con diabetes, que se relaciona habitualmente con enfermedad de larga duración, control glucémico inapropiado y complicaciones microvasculares. La limitación de la movilidad articular, también

denominada queiroartropatía, se caracteriza por la rigidez de las manos. La piel se presenta engrosada y con aspecto céreo, en especial en la cara dorsal de la mano, las cuales se afectan en general de manera simétrica, con una apariencia similar a la de la esclerodermia. Mientras que el quinto dedo suele ser el más afectado, la prevalencia es muy baja en la articulación interfalángica del pulgar. En las formas más graves, se observa contractura fija en flexión, tanto de las articulaciones metacarpofalángicas como de las interfalángicas proximales.

En el examen físico se verifica la incapacidad para la extensión completa de las pequeñas articulaciones de la mano, en especial cuando el enfermo intenta unir ambas palmas con las muñecas en máxima flexión (signo del orador). Además de la limitación, los dedos afectados resultan menos flexibles. Puede solicitarse al paciente que apoye la palma de la mano sobre la superficie de una mesa para demostrar la imposibilidad de hacerlo en su totalidad. Un método más preciso consiste en medir con un goniómetro de bolsillo el intervalo de movimientos activos de las articulaciones de la mano. Como el signo del orador se correlaciona de modo adecuado con esta técnica, resulta apropiada para identificar las limitaciones de la movilidad articular.

Los resultados del signo del orador pueden estratificarse en estadios: 0 (maniobra normal), 1 (compromiso de una o dos articulaciones interfalángicas de forma bilateral), 2 (incapacidad de aproximar tres o más articulaciones interfalángicas) y 3 (deformidad de la mano en reposo).

La prevalencia de esta alteración entre las personas con diabetes es variable (entre 8% y 50%), de acuerdo con las diversas técnicas de evaluación y con la inclusión de pacientes con diferentes niveles de control glucémico. Es significativamente más frecuente en los individuos con diabetes que en la población general.

La incidencia de la limitación de la movilidad articular se incrementa en función de la duración de la diabetes, tanto en los adultos como en los niños. Esta asociación se confirmó incluso mediante la detección de cambios sutiles con técnicas de goniometría. Se describe una correlación entre esta alteración articular y el control metabólico inadecuado. En coincidencia, se postula la existencia de un vínculo entre la limitación de la movilidad de la mano y las complicaciones microvasculares (retinopatía, microalbuminuria), tanto en pacientes con diabetes tipo 1 como tipo 2. En otros estudios se señala que la presencia de la queiroartropatía se asocia con la enfermedad coronaria y cerebrovascular en los individuos con diabetes tipo 2.

La etiología de la limitación articular de la mano no se conoce con exactitud, si bien se presume un origen multifactorial. Se propone la existencia de un componente genético, dada la variabilidad de la inci-



Conceptos y cifras

Poliposis nasal

La poliposis nasal se caracteriza por la presencia de pólipos en combinación con dos o más de los síntomas siguientes: obstrucción nasal, dolor facial, rinorrea o hiposmia. Estas manifestaciones también pueden ocasionar trastornos del sueño [Allergy 64(6):944-950].

Tumores cerebrales secundarios

Las metástasis de otros tumores en el sistema nervioso son más frecuentes que las neoplasias primarias, y se originan especialmente a partir de los cánceres de pulmón y mama, así como en los melanomas [Cleveland Clinic Journal of Medicine 77(5):290-293].

Vino y dieta mediterránea

Como el vino continúa siendo la bebida alcohólica de mayor consumo en el sur europeo, al respecto se propone como uno de los causantes, en el marco de la dieta mediterránea, de la baja incidencia de enfermedad cardiovascular en estos países, en comparación con Canadá y Estados Unidos [Atherosclerosis 208(2):297-304].

Neuritis vestibular aguda

El vértigo, la pérdida de equilibrio, las náuseas y los vómitos son los principales síntomas de la neuritis vestibular aguda, un trastorno relativamente frecuente que ocasiona un importante deterioro de la calidad de vida [Acta Oto-Laryngologica 130(5):565-567].

Faringitis estreptocócica

El estreptococo beta-hemolítico del grupo A es una de las principales causas de amigdalitis y faringitis. Asimismo, constituye el único agente etiológico de esta afección en el que se requiere el diagnóstico etiológico y el tratamiento en el contexto de la atención primaria [Current Opinion in Pediatrics 22(1):77-82].

Fibrilación auricular

Si bien la amiodarona es más eficaz que la dronedarona para mantener el ritmo sinusal en los pacientes con fibrilación auricular, la dronedarona es más segura, por lo que produciría menos abandono del tratamiento y mortalidad [Nature Reviews Cardiology 75-6].

Rendimiento cognitivo

El consumo frecuente de pescado entre los adolescentes (varones de 15 años) se asoció con un rendimiento cognitivo significativamente más alto cuando fueron evaluados tres años más tarde [Acta Paediatrica 98(3):555-560].

dencia en diferentes poblaciones de pacientes con diabetes tipo 2. La glucosilación no enzimática puede desencadenar la formación de entrecruzamientos entre las moléculas de colágeno con resistencia a la acción de las colagenasas, cuya consecuencia clínica es la rigidez. Asimismo, la hiperglucemia se relaciona con la activación de la vía de los polioles, con mayor acumulación de agua intracelular.

La coexistencia con las complicaciones microvasculares permite suponer un origen común, en el cual podría involucrarse la actividad de los radicales libres en el contexto de la hipoxia tisular, con producción excesiva de citoquinas y factores de crecimiento y la subsecuente hiperplasia celular.

En relación con el tratamiento, la fisioterapia es una estrategia esencial para incrementar la amplitud de movimientos. La administración de sorbinil, un inhibidor de la aldosa reductasa, podría inhibir la vía de los polioles, pero el fármaco se asocia con hepatotoxicidad y la experiencia de su utilización se limita a pequeñas casuísticas. La aminoguanidina es un recurso útil en modelos *in vitro*, pero no se dispone de experiencia clínica. La optimización del control de la glucemia parece adquirir gran importancia en la terapia de esta complicación.

La contractura de Dupuytren se caracteriza por el engrosamiento, acortamiento y fibrosis de la fascia palmar, que provoca la contractura en flexión de los dedos afectados. Este proceso, en general indoloro, se asocia también con la formación de nódulos palmares que pueden reconocerse a la palpación. En los pacientes diabéticos suelen estar afectados los dedos tercero y cuarto, habitualmente de manera bilateral.

La prevalencia de la contractura de Dupuytren en las personas con diabetes es superior a la que se observa en la población general (20% a 63% y 13%, en orden respectivo). La presencia de esta afección se correlaciona con la duración de la diabetes, el control metabólico inadecuado a largo plazo y las complicaciones microvasculares. Asimismo, los pacientes con diabetes y contractura de Dupuytren presentan mayor riesgo de úlceras y pie diabético en el contexto de fibrosis concomitante de la fascia plantar, con distribución anormal de las presiones sobre el pie.

Se presume que la etiología de la contractura de Dupuytren es similar a la de la limitación articular de la mano, con un componente de predisposición genética y la participación de la microangiopatía y la hiperglucemia en su patogenia.

El tratamiento de esta complicación incluye el control de la glucemia y la fisioterapia. Se reserva el uso de la inyección local de corticosteroides y la cirugía para las formas de mayor gravedad, aunque en algunos casos se observó aparición de rigidez generalizada de la mano después del procedimiento quirúrgico.

El dedo en resorte se denomina también tenosinovitis de los flexores y compromete en especial los dedos primero, tercero y

cuarto. Puede ser indolora o dolorosa. En los pacientes con diabetes es frecuente el compromiso de varios dedos y la detección de un nódulo en la base del dedo afectado, correspondiente a la vaina del tendón de los flexores.

La prevalencia de la tenosinovitis de los flexores es de 10% a 15% en los individuos diabéticos, en comparación con una proporción del 1% en las personas no diabéticas. Esta complicación se correlaciona tanto con la duración de la diabetes como con el control metabólico inadecuado y la presencia de complicaciones microvasculares. Se ha sugerido que el dedo en resorte representa un signo de alteración de la glucemia, por lo cual su reconocimiento debe motivar la pesquisa de hiperglucemia.

Se cree que el mecanismo subyacente es la glucosilación y acumulación del colágeno en la vaina tendinosa afectada, como consecuencia de la hiperglucemia sostenida. El tratamiento consiste en la optimización del control metabólico y la fisioterapia en los casos leves, mientras que la inyección local de corticosteroides podría resultar de utilidad en las formas refractarias. Sin embargo, la tasa de recurrencia es elevada y la cirugía constituye el tratamiento definitivo.

Entre otros trastornos, la MD tropical es un síndrome infeccioso que compromete a los pacientes con diabetes tipo 2 con inadecuado control metabólico. Se caracteriza por una infección necrosante grave con mal pronóstico. El agente etiológico más frecuente es *Staphylococcus aureus*, si bien se describen infecciones mixtas. A pesar de que este síndrome es habitual en los trópicos, las infecciones de la mano ocurren en otras regiones del mundo y son más frecuentes en los sujetos diabéticos con insuficiencia renal terminal.

Por otra parte, el síndrome del túnel carpiano es la consecuencia del atrapamiento del nervio mediano en el ligamento del carpo. Esta complicación se asocia con dolor, parestesias o ambos en los tres primeros dedos y en la cara externa del anular, con irradiación al antebrazo, que empeora por la noche. Los signos de Tinel y Phalen son positivos en el examen semiológico. El tratamiento comprende el uso de analgésicos, férulas, inyección tópica de corticoides y cirugía.

Entre otros síndromes de MD, se mencionan la neuropatía cubital, el compromiso cutáneo y ungular, la reducción de la fuerza de la mano, la aterosclerosis del miembro superior, la distrofia simpática refleja y la osteoartropatía del carpo de Charcot.

Las lesiones de la mano son frecuentes en los pacientes con diabetes y pueden reconocerse mediante el examen físico. La limitación de la movilidad articular, la contractura de Dupuytren y el dedo en resorte comparten características semejantes a las de las complicaciones clásicas de la diabetes. Los autores concluyen que las repercusiones de estas lesiones pueden ser menores, pero en general resultan subestimadas.

Remita su carta a expertos.siic@siicsalud.com. El estilo de redacción puede consultarse en www.siic.infolinst-castellano.htm

Fibrinólisis y angioplastia luego del infarto de miocardio

Estimado Sr. Director:

He leído y me resultó muy interesante analizar el trabajo "El tratamiento médico e invasivo del infarto agudo de miocardio"¹, de autores ingleses, ya que plantean el tratamiento de una enfermedad de alta prevalencia en los tiempos modernos partiendo de una base indiscutible: la revascularización temprana del IAM permite restablecer rápidamente la función ventricular izquierda y reducir la morbimortalidad de tal evento, siendo las estrategias adecuadas la fibrinólisis y la angioplastia coronaria. Ellos se preguntan cuál es el momento adecuado para aplicar el método invasivo luego del tratamiento con agentes fibrinolíticos.

En primer término, plantean que la realización de la trombólisis en las primeras 12 horas de iniciado el cuadro –situación común en el Reino Unido en la etapa prehospitalaria, pero poco frecuente en la Argentina– es una determinante significativa de la evolución posterior. Por otra parte, describen un adecuado panorama de los distintos estudios de los últimos años en relación con la terapéutica fibrinolítica, la angioplastia de rescate, la angioplastia primaria y un método que combina ambos métodos: la llamada angioplastia facilitada, que evaluaba el estudio ASSENT-4 y fuera suspendido por razones de seguridad.

Actualmente los centros europeos recomiendan para la angioplastia que todo paciente que ha recibido tratamiento trombolítico exitoso sea pasible luego de una angiografía coronaria y una eventual angioplastia. Los autores concluyen que es recomendable realizar la angioplastia primaria en aquellos centros que lo dispongan al ingreso de los pacientes, sin aclarar el tiempo de evolución de la sintomatología, y de haber recibido previamente tratamiento fibrinolítico se deberá evaluar la necesidad de angioplastia de rescate en los 60 a 90 minutos posteriores. En caso de confirmarse la repercusión farmacológica, consideran que se deberá realizar una angiografía programada y la eventual revascularización ulterior.

Oscar Collia
Especialista en Terapia Intensiva
Secretario del Comité de Docencia e Investigación
Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero"
Buenos Aires, Argentina

1. siicsalud.com/dato/insiiic.php/103619.

Un poco de la historia de SIIC en el Bicentenario

"Veinte años no es nada", pero 30..., pueden ser toda una vida.

Hace 30 años yo era jefe de Residentes de Cardiología en el Hospital Italiano de Buenos

Aires cuando me acercaron a SIIC.

Sí recuerdo que Carlos Bertolasi era el Director de Cardiología y que a través de SIIC tuve mi primer contacto con EL (sí, con mayúsculas) –una de las personas que más influyeron en mi carrera profesional, y en mi vida–, con quien trabé una gran amistad, y al que hoy sigo extrañando. Gracias entonces por haberme acercado, Doctor, como siempre lo llamé.

En una oportunidad, hablando de SIIC, Bertolasi me dijo: "Son buena gente y trabajan bien"; dos condiciones que para él eran irrenunciables y que para calificar en su escala requerían grandes méritos. Luego de 30 años adhiero a esa definición: *son muy buena gente y trabajan muy bien*. Felicitaciones entonces por este número que es todo un símbolo de SIIC.

Hace 30 años comencé en SIIC, que era una oficina abarrotada de papeles en la calle Perú (nada que ver con las impresionantes instalaciones actuales), resumiendo en español trabajos científicos de Cardiología. "Me pagan por estudiar", decía en aquel entonces. Hoy podría repetir lo mismo.

En aquel tiempo estaba a punto de casarme, me había comprado mi primer departamento y no podía irme de luna de miel. Me ofrecieron entonces que repartiera 40 artículos para resumir. Con mi entonces novia, nos pasamos días y noches, yo resumiendo, ella escribiendo a máquina (no había PC) y terminamos en tiempo y forma todo el trabajo. El resultado fue una semanita en Florianópolis, de mieleros. Gracias también por eso.

Años después nos reencontramos en SIIC. Hoy soy Director de Cardiología, como lo fue antes Bertolasi.

No les deseo éxito, porque les sobra. Sí les deseo que sigan el mismo camino de honestidad, profesionalismo y cariño por esa gran familia que es hoy SIIC.

Marcelo Trivi
Jefe de Cardiología Clínica
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires
Director de TD en Cardiología y Quid Novi

Osteoporosis inducida por corticoides

Sr. Editor:

He leído el artículo "La osteoporosis inducida por corticoides no es correctamente tratada ni diagnosticada"^{*} y le escribo para hacerle llegar este comentario.

Al considerar factores tales como el amplio uso de corticoides en las distintas especialidades médicas, la coexistencia de estilos de vida que atentan contra la salud ósea (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, sedentarismo), la inadecuada ingesta de calcio en la población general, la morbimortalidad originada por la osteoporosis y el impacto económico de su tratamiento, así como la pérdida de calidad esquelética por la enfermedad de base y una recuperación de la densidad mineral ósea gradual

habitualmente incompleta ante la suspensión del tratamiento corticoideo, surge la importancia del uso racional de esta herramienta terapéutica, y en caso de ser necesario, la profilaxis del daño de los esteroides sobre la densidad mineral ósea.

Si bien el trabajo de Sadat-Ali y col.¹ sólo incluyó pacientes con tratamiento corticoideo por más de seis meses y con dosis iguales o superiores a 7.5 mg/día de prednisona o equivalentes, habitualmente se considera población de riesgo aquella cuya exposición al fármaco supera los tres meses, mientras que con respecto a la dosis, el *American College of Rheumatology (ACR)* valora como nociva una dosis a partir de 5 mg de prednisona y el *Royal College of Physicians* no hace diferencia en la medida utilizada.²

Aunque se considera importante la realización de una densitometría en pacientes que van a ser sometidos a tratamiento esteroideo prolongado, el resultado de este estudio complementario no es la única variable a considerar para establecer la necesidad de tratamiento.³ El *Royal College* recomienda la prevención primaria en toda mujer o varón mayor de 65 años, en individuos con historia personal o familiar de osteoporosis, y en población joven con un puntaje T ≤ -1.5 SD, que van a recibir por lo menos 3 meses de tratamiento corticoideo en cualquier dosis. El ACR considera un puntaje T menor de -1 SD. Ambas recomendaciones presentan puntos de corte mayores a los sugeridos en la osteoporosis posmenopáusica, puntaje T ≤ -2.5 SD.

El tratamiento de elección en esta población son los bisfosfonatos, no obstante éstos son más efectivos si se acompañan de suplemento de calcio y vitamina D.

Citre y Hayes,⁴ llevaron a cabo un programa de intervención mínima a través de la identificación de pacientes en riesgo; a ellos y a sus médicos tratantes se los instruyó sobre medidas farmacológicas de prevención de osteoporosis secundaria a corticoides (a través de folletos explicativos vía internet), con la posterior valoración de su aplicación, medida cuyo resultado fue positivo.

Pablo Ferrada
Médico Residente, Endocrinología
Servicio de Enfermedades Endocrino-Metabólicas
Hospital Central de Mendoza
Mendoza, Argentina

Bibliografía

- *. Medicina para y por Residentes 1(2), abril de 2010
1. Sadat-Ali M, Alelq AH, Alshafei BA y col. Osteoporosis prophylaxis in patients receiving chronic glucocorticoid therapy. *Annals of Saudi Medicine* 29(3):215-218, 2009.
 2. Mazziotti G, Giustina A, Canalis E, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51(8):1404-1412, 2007.
 3. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, y col. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technology Assessment* 11(7), 2007.
 4. Citre MM, Hayes W. 3-year results of a member and physician intervention to reduce risk associated with glucocorticoid-induced osteoporosis in a health plan. *J Manag Care Pharm* 14(3):281-90, 2008.

Ginecología y robótica

Sr. Editor:

Me resultó sumamente interesante el artículo "Conservación de la fertilidad en el tratamiento del cáncer de cérvix en etapas tempranas".¹ He visto por video algunas cirugías robóticas, en el Annual Clinical Meeting (ACOG) en 2008. La robótica está destinada a revolucionar la cirugía ginecológica. El entrenamiento no es complicado para quienes ya han trabajado con laparoscopia tradicional. El tema es que la utilización masiva será complicada en los países en vías de desarrollo. Cuestión de costo-beneficio para amortizar el robot.

Graciela Scagliotti
Obstetricia
Directora Científica TD Obstetricia y Ginecología
Hospital General de Agudos
"Dr. Ignacio Pirovano", Buenos Aires, Argentina

1. siicsalud, www.siicsalud.com/dato/experto.php/107475.

Falacias, controversias y realidades acerca del consumo de marihuana



Sr. Editor:

Me dirijo a usted para hacerle llegar un comentario con relación al artículo "Falacias, controversias y realidades acerca del consumo de marihuana", publicado en el volumen 17,

Nº 7, agosto del 2010, el cual me pareció muy interesante. Hay varios aspectos a destacar.

Primero, que la marihuana no es una droga blanda como se cree habitualmente, sino que tiene consecuencias físicas y psicopatológicas.

Segundo, que sus consumidores son en su mayoría jóvenes y la edad de inicio es baja (la menor entre las drogas ilegales) y en una etapa de mayor vulnerabilidad neurobiológica.

Tercero, que la marihuana puede ser una puerta de entrada hacia el consumo de otras sustancias. Todo esto destaca el desafío que representa encarar medidas de prevención apropiadas, especialmente dirigidas hacia los jóvenes.

Marcela Carla Moris
Médica Pediatra
Buenos Aires, Argentina

Solicitudes de incorporación a ACiSE

Sres. Responsables del Programa Actualización Científica sin Exclusiones:

Tengo el agrado de dirigirme a ustedes con el fin de comunicarles nuestro agrado e interés en gestionar la incorporación de nuestra institución en el programa ACiSE y ACiSERA. El Hospital de Alta Compleji-

dad "Presidente Juan Domingo Perón" alienta y apoya la capacitación y actualización de sus integrantes y agradece esta oportunidad para expandir fuentes de información.

Asimismo, nuestro hospital lleva adelante un programa de Residencias Médicas en Cardiología y Unidad de Terapia Intensiva (...). A la espera de contar con su conformidad para nuestra incorporación al programa propuesto, quedamos a su disposición para enviar los requisitos que estimen necesarios.

Cordialmente,

Dra. Margarita M. I. Batista
Responsable del Dpto. de Docencia e Investigación
HAC "Presidente Juan Domingo Perón"
Formosa, Argentina

Sr. Coordinador General del programa ACiSE
Dr. Andrés Bernal

De nuestra consideración:

Nos dirigimos a usted a fin de solicitar la incorporación de la Biblioteca Dr. Roberto H. Lamy, perteneciente a esta institución, al programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACiSE) y su extensión para residentes y concurrentes (ACiSERA).

Cabe destacar que la mencionada biblioteca se especializa en enfermedades respiratorias y funciona en esta institución desde 1960 aproximadamente, con el objetivo de brindar a los profesionales de la salud información científica actualizada para el desarrollo de su labor.

También asiste a estudiantes que efectúan la rotación por la institución, alumnos del Curso Superior de Neumonología y personal no profesional que asiste en busca de información relacionada al área de su especialidad.

En la actualidad la Biblioteca es financiada por la Asociación de Profesionales y el Comité de Docencia e Investigación del hospital, pero los recursos son insuficientes para hacer frente a la suscripción a las publicaciones más importantes de la especialidad (...).

Lic. Inés Aguirre
Bibliotecaria
Hospital del Tórax
«Dr. Antonio A. Cetrángolo»
Vicente López, Buenos Aires

Uso de la morfina en el dolor neoplásico

Sr. Director Editorial:

Leí con mucho interés el trabajo "Tratamiento del dolor con morfina intravenosa en enfermos de cáncer".¹ En ese artículo el autor refleja la importancia del tratamiento analgésico con opioides en pacientes con enfermedad neoplásica, al tomar como eje de la discusión la morfina. Nos brinda en detalle información sobre las vías de administración y las compara con la administración intravenosa de morfina, deja en claro que esta vía es la de mejor comportamiento y de más rápida acción

por tener mayor flexibilidad en su modalidad de administración (en bolo, en infusión continua, en infusión alterna, dosificación a necesidad manejada por el paciente) y ser totalmente titulable, brindando de esta manera una analgesia más rápida y efectiva, ya que las otras vías si bien pueden ser más seguras, presentan un mayor período de latencia en su efecto y no tienen el mismo poder analgésico en la reactivación del dolor neoplásico.

Del estudio se desprende que el tratamiento con morfina es una herramienta necesaria y útil en la cronicidad del tratamiento con analgésicos opioides. Refleja la necesidad de realizar una acción sumatoria entre ellos cuando se administran por distintas vías, potenciando el poder analgésico del opioide cuando se produce la exacerbación del dolor crónico en un enfermo con cáncer.

El autor además hace hincapié en que, como posible complicación del tratamiento, puede producirse la temida depresión respiratoria inducida por opioides y qué enfermedades pulmonares concomitantes pueden ocasionar este desenlace, pero creo que olvida remarcar la importancia que tienen otras complicaciones, las cuales producirán importante incomodidad en el paciente si no son evaluadas y prevenidas.

La administración de opioides de por sí genera efectos adversos, pero la utilización de la vía intravenosa requiere la necesidad de un plan de administración parenteral, el cual necesita de un cuidado efectivo, con un control adecuado de la vía y la correcta capacitación del personal de salud y de los familiares a cargo del enfermo.

Juan Manuel Padín
Médico Becario
Fundación Favalaro
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

1. siicsalud, www.siicsalud.com/dato/insiic.php/114116.

Pedido desde Colombia

Sr. Editor:

Soy trabajadora social de la Universidad del Valle, Cali, Colombia. En la actualidad trabajo en Salud Pública, en el programa de sífilis gestacional y congénita, en el área de prevención, tratamiento y seguimiento de casos.

Para el mes de octubre se quiere programar un cine-debate para adolescentes y es por esto que me gustaría poder contactarme con el doctor Miguel A. Allevato, con el fin de poder conseguir dos de las películas mencionadas en su artículo "Sífilis llevada al cine", material que no me ha sido posible conseguir en mi país.

Agradezco la atención y colaboración que me puedan prestar.

Diana Marcela Cruz
Universidad del Valle
Cali, Colombia

Opiniones espontáneas de médicos de todas las provincias del país inscriptos en el programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACiSE) para Residentes de la Argentina (ACiSERA).

Los comentarios se acompañan con los nombres de los hospitales y sus respectivas provincias.

Por razones de privacidad, reservamos el nombre de quienes los emitieron.

- Muy buenas las publicaciones, con buen respaldo científico.

Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón San Martín, Buenos Aires

- Un gran programa, dadas las dificultades para el acceso a la información en lugares del interior del país.

Hospital de Niños Eva Perón de Catamarca, Catamarca

- Excelente la iniciativa del programa, dado que la salud pública está sustentada por los médicos residentes, que generalmente son dejados de lado a la hora del suministro de información y capacitación, teniendo en cuenta los escasos honorarios.

Hospital 4 de Junio Juan Ramón Carrillo Chaco

- Una muy buena alternativa para mantenerme informada y actualizada debido a que durante la residencia, al tener tanta carga horaria, no tenemos mucho tiempo para buscar y seleccionar actualizaciones.

Hospital Subzonal Santa Teresita Rawson, Chubut

- Me ha sido muy grato recibir la noticia, por parte del comité de docencia del hospital donde trabajo, de la existencia de este programa que sin duda será de grandísima utilidad para toda la comunidad de médicos residentes de la Argentina.

Hospital General de Agudos "B. Rivadavia" Ciudad de Buenos Aires

- Considero una muy buena iniciativa para promover la formación continua y el acceso a información de buena calidad científica, lo que no es fácil para la mayoría de las residencias argentinas.

Hospital San Roque Córdoba

- Muy completo y actualizado, de gran ayuda para los residentes que están en formación, ya que a veces se hace dificultoso poder conseguir información académica por la web.

Hospital Angela Llano Corrientes

- Una forma muy practica de actualizarnos debido a que no disponemos de mucho tiempo para realizar otras actividades que no sean dentro de lo planeado por la residencia.

Hospital DC Masvernat Entre Ríos

- Muy bueno, de gran ayuda para todos los residentes de todas las especialidades.

Hospital Central de Formosa Formosa

- Me parece muy interesante la propuesta, ya que facilita material de actualización a nivel nacional.

Hospital Pablo Soria Jujuy

- Excelente idea que los médicos residentes tengamos acceso gratuito a los últimos estudios realizados. Me parece práctico y despierta curiosidad en médicos jóvenes.

Hospital Lucio Molas La Pampa

- Es bueno tener programas que velan por la capacitación de los residentes, ya que son el futuro en el ejercicio sanitario.

Hospital E V Barros La Rioja

- Confío en la seriedad de este programa y en la oportunidad que me dará para mantenerme informada y actualizada.

Hospital Central de Mendoza Mendoza

- Excelente el programa, ya que, por los costos, muchos artículos están fuera del alcance de los residentes.

Hospital SAMIC Oberá, Misiones

- Muy positivo fomentar, apoyar y facilitar la continua formación y actualización de las nuevas generaciones médicas.

Hospital Junín de los Andes Neuquén

- Una gran oportunidad, el tener acceso a información,

científicamente confiable y de fácil consulta, sobre todo a los médicos que recién iniciamos la carrera y debemos contar con fuentes precisas y confiables para tal fin.

Centro de Salud Dr. Reneé Favalaro San Juan

- Gracias por el aporte realizado, ya que es difícil y limitado contar con material científico confiable.

Hospital Francisco López Lima Río Negro

- Es de gran importancia continuar actualizándose y compartir los casos clínicos con otras residencias del país.

Hospital San Vicente de Paúl (de la nueva Orán) Salta

- Una buena opción, sobre todo para los médicos que estamos lejos de las grandes ciudades.

Hospital Regional de Río Gallegos Santa Cruz

- Muy positiva la existencia de un programa avalado por instituciones tan importantes para gestionar la accesibilidad uniforme a los conocimientos.

Hospital Juan Bautista Alberdi Santa Fe

- Es invaluable el hecho de poder acceder a programas de actualización, es una responsabilidad que asumimos desde el inicio de la carrera y tantas veces se hace tan injustamente duro por razones económicas.

Sanatorio San Francisco Santiago del Estero

- Una muy buena oportunidad para médicos en formación.

Clínica San Jorge Tierra del Fuego

- La formación médica es una constante dentro del sistema médico, profesional y de capacitación. Me parece una buena oportunidad para mejorar nuestra base científicomédica.

Hospital Angel C. Padilla Tucumán

Instrucciones para los autores

1. Extensión

Artículos Originales y Revisiones

Presente su artículo en dos versiones u opte por una sola versión (*):

1) La primera versión será publicada en www.sicisalud.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 adjucarle 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 (Opcativo)

Mencione el tema principal que aborda su artículo en no más de 10 palabras.

7. Especialidades (Opcativo)

Mencione la especialidad principal y las especialidades relacionadas con su artículo.

8. Esencia (Opcativo)

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..."

Instrucciones completas en:

www.sicisalud.com/instrucciones_sic_web.html

Ante cualquier inquietud, comuníquese a: expertos.sic@sicisalud.com o por teléfono al 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Instruções para os autores

1. Extensão

Artigos

Apresente seu artigo em duas versões:

1) A primeira versão será publicada em www.sicisalud.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 Distinguidos* 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.

Limite 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 requerirem.

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...

Inclua todos se são seis autores. Se são mais de seis, inclua três autores seguidos pela abreviatura "e col..."

Inclua todos se são seis autores. Se são mais de seis, inclua três autores seguidos pela abreviatura "e col..."

Instruções completas na:

www.sicisalud.com/instrucoes_sic_web.htm

Caso surja qualquer dúvida, comuníque-se com expertos.sic@sicisalud.com, ou por telefone 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305.

Sociedade Iberoamericana de Informação 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.sicisalud.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

Inclue academic degree/s, 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 Maria 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. Specialties (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...

If references link to a journal's website, SIIC may...

If references link to a journal's website, SIIC may...

If references link to a journal's website, SIIC may...

If references link to a journal's website, SIIC may...

If references link to a journal's website, SIIC may...

If references link to a journal's website, SIIC may...

If references link to a journal's website, SIIC may...

If references link to a journal's website, SIIC may...

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



II Congreso Chileno de Salud Pública

Santiago, Chile
18 al 19 de noviembre de 2010
congresosp@med.uchile.cl
www.saludpublica.uchile.cl
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10802001



3rd International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus

Brisbane, Australia
18 al 20 de noviembre de 2010
rkatzir@paragon.conventions.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10614006



XVI Congreso Internacional de Ginecología Infanto Juvenil

Buenos Aires, Argentina
18 al 20 de noviembre de 2010
sagij@sagij.org.ar
www.sagij.org.ar
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10806038



1st World Congress on Controversies in Metabolism and Nutrition in the Acute and the Chronic Disease (CoMET)

Atenas, Grecia
18 al 21 de noviembre de 2010
comet@comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/08d16002



14th Asian Oceania Congress of Endocrinology

Kuala Lumpur, Malasia
1 al 5 de diciembre de 2010
aoce2010@console.com.my
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09112000



The International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics - ASIA

Macao, China
9 al 12 de diciembre de 2010
isopt@isopt.net
www.paragon-conventions.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10112000



IOF Regionales - 1^{er} Encuentro Asia-Pacífico sobre Osteoporosis

Singapur, Singapur
10 al 13 de diciembre de 2010
iofla@iofbonehealth.org
www.iofbonehealth.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10505008



The 4th World Congress on Controversies in Urology (CURy)

París, Francia
27 al 30 de enero de 2011
info@comtecmed.com
www.comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10726107



XII Simposio sobre Trastornos Bipolares:

Todo lo que quiso saber sobre el trastorno bipolar y nunca se atrevieron a contestarle
28 de enero de 2011
info@verummedica.com
www.verummedica.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10118004



7th Annual Update Symposium on Clinical Neurology & Neurophysiology

Tel Aviv, Israel
21 al 22 de febrero de 2011
conventions@isas.co.il
www.isas.co.il
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10531105



The International Conference on Prehypertension and Cardio Metabolic Syndrome

Viena, Austria
24 al 27 de febrero de 2011
secretariat@prehypertension.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10624001



The 2nd International Congress of the Society of Cross- Border Reproductive Care

París, Francia
24 al 27 de marzo de 2011
mfridenzon@paragon.com
www.icgrt.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10607000



XV Congreso Panamericano de Infectología Uruguay 2011

Punta del Este, Uruguay
7 al 11 de abril de 2011
jcmedina1@gmail.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10827000



IFCC-WorldLab and EuroMedLab Berlin 2011

Berlín, Alemania
15 al 19 de mayo de 2011
info@berlin2011.org
www.berlin2011.org/
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09625001



14th European Burns Association Congress

La Haya, Países Bajos
14 de septiembre de 2011
info@congresscare.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09818002



7th International Meeting on Intensive Cardiac Care

Tel Aviv, Israel
30 de octubre al 1 de noviembre de 2011
conventions@isas.co.il
www.isas.co.il
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10531106

El gran orador de Mayo, Juan José Castelli, sufrió un tumor de lengua

«La podredumbre prohíbe a mi boca la risa»



«Los encendidos discursos de Castelli en cada pueblo y aldea a que arribaba el ejército patriota, convocando a la indiada a sumarse a la Revolución, le granjearon la hostilidad de los hacendados y propietarios mineros altoperuanos, legendarios explotadores de la masa indígena.

»Las proclamas y apelaciones de Castelli estaban lejos de limitarse a la retórica. Desde las gradas de Kalassassaya, en el Tiahuanaco, proclamó, por instrucciones de la Primera Junta, la libertad del indio, desbaratando el poder de mineros y encomenderos. Es muy probable que, ya para entonces, los primeros síntomas de una tumoración en la lengua empezaran a manifestarse, estimándose como probable punto de partida del proceso maligno que insidiosamente se desarrollaba, la quemadura accidental con un cigarro de los que era inveterado fumador.»

Juan José Castelli fue vocal de la Primera Junta surgida el 25 de mayo de 1810. Para entonces, ya no era un desconocido en la apartada aldea que se incorporaba en febriles jornadas a la caudalosa corriente de la historia mundial. En las postrimerías del régimen virreinal, quien se consagrará como el orador de la Revolución, ya se destacaba como un hábil abogado porteño tenido en cuenta por la elite criolla del Puerto. Comprometido con las vicisitudes que acompañan, en el Río de la Plata, al desmoronamiento del imperio español en América, Castelli será protagonista de sonados episodios. Así ocurre cuando por orden del virrey Liniers fue arrestado en Montevideo el médico inglés Diego Paroissien, con papeles comprometedores pertenecientes a Saturnino Rodríguez Peña, en los que éste urgía la coronación de la infanta Carlota Joaquina. En esas circunstancias, Castelli asumió la defensa de Paroissien y otros implicados. Todavía no había aparecido signo alguno de su enfermedad.

El joven abogado había adherido a la corriente carlotista y fue uno de los firmantes de la memoria redactada por su primo, Manuel Belgrano, reivindicando los derechos de la infanta al trono de Buenos Aires. La infanta era hermana de Fernando VII y esposa del regente de Portugal, país este último muy sometido a la influencia de Inglaterra. En cierto momento, la infanta reclamó para sí los derechos vacantes de la monarquía española y logró el apoyo, bien que fugaz y a todas luces ingenuo, de algunos de los partícipes en el proceso que se iniciaba de la Revolución y la Independencia.

La importancia del incidente es doble. Por un lado es demostrativo del impacto que la cambiante situación europea de principios del siglo XIX iba teniendo sobre los círculos ilustrados de criollos que en la capital virreinal veían acercarse la hora de grandes decisiones. Por otra parte, se considera el escrito de Castelli, presentado en defensa de los procesados, como el basamento jurídico más importante del Cabildo Abierto del 22 de mayo de 1810. En esa defensa, Castelli desarrolla la argumentación, que se expondrá más tarde en el célebre Cabildo, sobre el derecho de los pueblos americanos a reasumir su soberanía, como consecuencia de la caída de Fernando VII como prisionero de Napoleón.

Una azarosa biografía

Juan José Antonio Castelli nació en Buenos Aires el 19 de julio de 1764. Fue hijo de un protomédico veneciano, Angel Castelli Salomón y de una criolla, María Josefa Villarino y González de Islas. Comenzó sus estudios en el Real Colegio Convictorio de San Carlos y los prosiguió en Córdoba, en el Colegio de Monserrat. Decidido a seguir la carrera de Derecho, fue a la Universidad de Chuquisaca, en el Alto Perú, y obtuvo la licenciatura en 1788. Vuelto a Buenos Aires abrió un estudio. Poco después, en 1796, a instancias de su primo Belgrano, fue nombrado secretario interino del Consulado de Comercio y, tres años más tarde, designado Regidor del Cabildo.

Estaba casado con María Rosa Lynch, con quien tuvo seis hijos. En 1801 fue cofundador de la Sociedad Patriótica, Literaria y Económica, escribiendo en el Semanario de Agricultura y en El Telegrafo Mercantil. A partir de los hechos del 25 de mayo de 1810, aparece decididamente enrolado en el partido morenista, que encarnaba, para algunos autores, la versión local de un jacobinismo nacionalista e hispanoamericano (Fernando L. Sabsay, A. J. Pérez Amuchástegui, La sociedad argentina, génesis del Estado argentino, Fedye, 1973). Su pertenencia a esa corriente quedó ratificada en su actuación como vocal de la Junta de Mayo, y en su apoyo incondicional a las medidas propuestas por el secretario de la Junta, Mariano Moreno, al punto de convertirse en el ejecutor fiel de las directivas más draconianas emanadas de aquél, tales como el fusilamiento de Liniers y sus seguidores en Córdoba y de las autoridades militares y civiles de Potosí en la campaña del Alto Perú.

Con el fusilamiento de Liniers, que daría lugar a severas diferencias y cuestionamientos políticos en las filas de los patriotas, se procuró cortar de raíz las tentativas de la contrarrevolución por volver a levantar cabeza, asegurando el control revolucionario sobre las intendencias de Córdoba y Salta, dejando expedito el camino al Alto Perú. En éste se concentraba una poderosa fuerza realista al mando del general Goyeneche.

Rumbo al Alto Perú

Designado representante de la Junta en el Ejército Expedicionario al Alto Perú, comandado por Antonio González Balcarce, Castelli alcanzó durante el desarrollo de esta campaña militar los ribetes más destacados de su actuación revolucionaria. Después de un breve contrazono desfavorable en Cotagaita, el ejército patriota alcanza su primer y gran victoria en la batalla de Suipacha, el 7 de noviembre de 1810.

Conforme las directivas recibidas de la Junta de Buenos Aires, y ratificadas en esa oportunidad, Castelli ordenó el fusilamiento de los jefes españoles: mariscal Vicente Nieto, capitán de fragata José de Córdoba y Rojas, y don Francisco de Paula Sanz, gobernador de Potosí. En pocas semanas toda la región minera de Potosí estaba en manos de los patriotas.

En su calidad de representante de la Junta, Castelli, que con frecuencia chocaba en materia de opiniones e ideas con el segundo jefe del Ejército Expedicionario, coronel Juan José Viamonte, demostró una vez más ser poseedor de una inquebrantable determinación. Encaró, con mano férrea, importantes reformas administrativas: reorganización de la Casa de Moneda de Potosí, reforma de la Universidad de Charcas y la propuesta de conceder a los indios el derecho al voto.

Estas medidas revolucionarias y los encendidos discursos de Castelli en cada pueblo y aldea a que arribaba el ejército patriota, convocando a la indiada a sumarse a la Revolución, le granjearon la hostilidad de los hacendados y propietarios mineros altoperuanos, legendarios explotadores de la masa indígena.

Las proclamas y apelaciones de Castelli estaban lejos de limitarse a la retórica. Desde las gradas de Kalassassaya, en el Tiahuanaco, proclamó, por instrucciones de la Primera Junta, la libertad del indio, desbaratando el poder de mineros y encomenderos. Es muy probable que, ya para entonces, los primeros síntomas de una tumoración en la lengua empezaran a manifestarse, estimándose como probable punto de partida del proceso maligno que insidiosamente se desarrollaba, la quemadura accidental con un cigarro de los que era inveterado fumador.

A todo esto, la tregua acordada entre el jefe español Goyeneche y Castelli, después de la batalla de Suipacha, no fue respetada por el militar realista, quien, con fuerzas superiores y mejor equipadas asaltó por sorpresa el campamento patriota en Huaqui el 20 de junio de 1811, infligiendo a las fuerzas revolucionarias una dura derrota que las obligó a replegarse, volviendo el Alto Perú a manos del ejército realista.

La enfermedad y el amargo repliegue

Todo sería entonces, para Castelli, amargura y decepción. El jacobino nacionalista, el patriota emancipador de indios y esclavos, el tribuno de Mayo, el gran orador, deberá enfrentar los progresos acelerados del cáncer de lengua, ya identificado por los médicos que lo asisten. Simultáneamente, las autoridades porteñas, atrapadas por los intereses localistas que veían con hostilidad la proyección de la Revolución más allá del Puerto y su reducido hinterland, aprovechan la oportunidad. Hacen responsable a Castelli del desastre de Huaqui, por lo que es separado de su cargo y desterrado. En diciembre de 1811 se le inició sumario, siendo su juez un tío de Mariano Moreno, el doctor Tomás Antonio Valle. Daban comienzo los sinsabores del Proceso de Desaguadero.

Preso en una escuela mientras es juzgado, Castelli inspira al narrador argentino Andrés Rivera un libro que lo hará merecedor del Premio Nacional de Literatura 1992. En la obra *La revolución es un sueño eterno*, el personaje Castelli imaginado por Rivera, da cuenta de su padecimiento:

“Escribo: un tumor me pudre la lengua. Y el tumor que la pudre me asesina con la perversa lentitud de un verdugo de pesadilla.

¿Yo escribí eso, aquí en Buenos Aires, mientras oía llegar la lluvia, el invierno, la noche?

Y ahora escribo: me llamaron –¿importa cuando?– el orador de la Revolución. Escribo: una risa larga y trastornada se enrosca en el vientre de quien fue llamado el orador de la Revolución. Escribo: mi boca no ríe. La podredumbre prohíbe a mi boca la risa.

Yo, Juan José Castelli, que escribí que un tumor me pudre la lengua, ¿sé, todavía, que una risa larga y trastornada cruje en mi vientre, que hoy es la noche de un día de junio, y que llueve, y que el invierno llega a las puertas de una ciudad que exterminó la utopía pero no su memoria?” (*La revolución es un sueño eterno*, Andrés Rivera, Alfaguara, 1995.)

El proceso a Castelli fue prolongado. Los jueces no llegaron a pronunciarse. Murió antes, derrotado por el cáncer de lengua, el 12 de octubre de 1812.

En Buenos Aires, el impulso inicial de la Revolución se había detenido. Comerciantes y hacendados porteños pugnan por contener el proceso desencadenado en Mayo de 1810 en los estrechos límites de sus mezquinos intereses. Pero el 8 de octubre, días antes de la muerte de Castelli, la aldea mercantil fue conmovida por la revolución que derrocó al Primer Triunvirato, punta de lanza del sesgo europeo y portuario de la elite dirigente de Buenos Aires. Con la revolución del 8 de octubre de 1812 emergía un movimiento, encabezado por el teniente coronel José de San Martín, orientado a retomar la senda de la emancipación hispanoamericana. La Revolución, “ese sueño eterno”, se desvanecía, sólo para renacer, tenazmente, una y otra vez.

Dr. Alberto Guerberof†
Comité de Redacción SIIC

El Dr. Alberto Guerberof fue miembro del Comité de Redacción y permanente asesor de SIIC, amigo personal y compañero de Causa, falleció el 1 de julio de 2008. Como profesional y hombre comprometido con su país fue un infatigable promotor de la medicina al servicio de la población, dirigida y ejecutada por el Estado, con más y mejores centros asistenciales públicos y gratuitos administrados por la Nación. Para los ciudadanos de la Argentina e Iberoamérica propuso la medicina preventiva con fines sociales, igualitaria, sin distinciones económicas, culturales, religiosas o políticas. Alberto bregó por la libre circulación de latinoamericanos dentro del territorio que conforman los diversos países de la región (recientemente sancionada en Tucumán por el conclave de presidentes sudamericanos) para que sin condicionamientos ni pasaportes puedan palpar la grandiosidad geográfica que nos comprende, advirtiendo que el libre tránsito de personas también aboliría el estrecho concepto que limita la atención médica al municipio, provincia, estado o país donde se habita. Sus enseñanzas trascienden el marco de la medicina para echar profundas raíces en el campo de la política y la cultura argentina. Escribió innumerable cantidad de artículos y entre sus libros se destacan *Izquierda colonial y socialismo criollo* y *Cambio de mano: del neoliberalismo a la Revolución Nacional*. Para quienes conformamos la dirección de SIIC es y será el mejor de los consejeros. Nos enorgullecemos por haberlo tenido entre nosotros.

Rafael Bernal Castro
Presidente
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

http://www.siiic.info