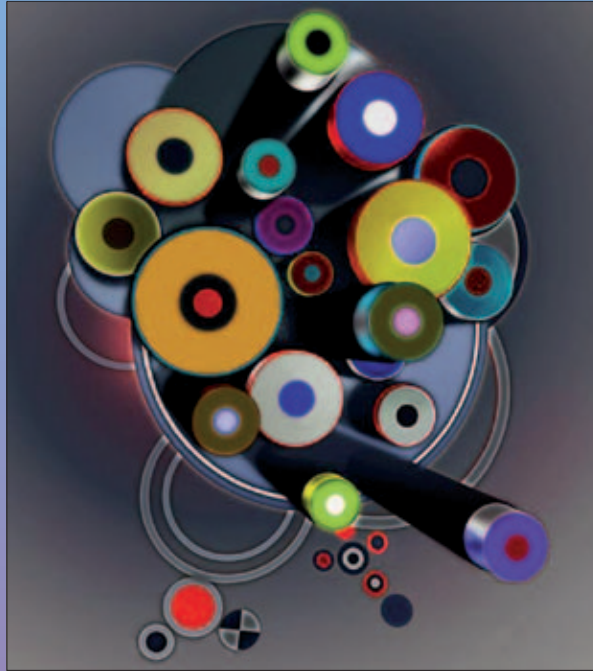


## Utilidad de la heparina como terapia anticoagulante puente en la fibrilación auricular



Angel Estevez Estevez, «Un manojo de tubos coloridos», arte digital, 2009.

«Se considera que aproximadamente dos tercios de los pacientes con fibrilación auricular tienen un alto riesgo de ACV y deben recibir anticoagulación oral crónica.»

Alfonso Tafur, Columnista Experto (especial para SIIC), Rochester, EE.UU. Pág. 117

### Revisiones

Utilidad de la heparina como terapia anticoagulante puente en la fibrilación auricular  
Alfonso Tafur, Rochester, EE.UU. Pág. 117

Determinación de la tiopurina metiltransferasa para ajustar la dosis de azatioprina o mercaptopurina  
Javier P. Gisbert, Madrid, España. Pág. 123

Algoritmo de tratamiento de la cetoacidosis diabética en pediatría  
Jesús Javier Martínez García, Sinaloa, México. Pág. 127

La pesquisa correcta durante el embarazo es fundamental para prevenir la sífilis congénita  
Stefania Zauli, Bolonia, Italia. Pág. 133

Aspectos genéticos da (de la) suscetibilidade do hospedeiro (del huésped) à hanseníase (lepra)  
Marcelo Távora Mira, Curitiba, Brasil. Pág. 138

### Originales

El sueño, el estrés y las conductas alimentarias predicen la concentración en la escuela  
Frank Lindblad, Upsala, Suecia. Pág. 142

La relación entre el estigma y los síntomas positivos y de malestar emocional en la esquizofrenia  
Paul H. Lysaker, Indianápolis, EE.UU. Pág. 147

Incidencia y evolución de la enfermedad de Kawasaki en México  
Norberto Sotelo Cruz, Sonora, México. Pág. 151

Tasas de conversiones tuberculínicas entre trabajadores de la salud  
Claudio Daniel González, Buenos Aires, Argentina. Pág. 157

### Papelnet SIIC

Insuficiencia renal aguda en pacientes obstétricas en estado crítico  
Alfredo Jorge Sánchez Valdivia, Matanzas, Cuba. Pág. 160

Resistência à insulina e hipertensão arterial  
Nereida K. C. Lima, San Pablo, Brasil. Pág. 160

Estrategias de vacunación en niños VIH positivos  
Reené Naidoo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica. Pág. 160

Células de Langerhans en la mucosa bucal  
Zulema Casariego, Buenos Aires, Argentina. Pág. 160  
Más Papelnet SIIC, Pág. 161

### Red Científica Iberoamericana (RedCibe)

Conocimientos acerca del VIH/sida entre adolescentes  
Teresa Margarita Torres López, Guadalajara, México. Pág. 162

Un instrumento para la evaluación de las condiciones psicosociales de trabajo  
Josep M. Blanch, Barcelona, España. Pág. 164

Intervenciones de terapia ocupacional en salas de internación  
Mariela Alejandra Pérez, Buenos Aires, Argentina. Pág. 165

“Nuestra profesión es una profesión de vida”  
Juan Carlos González Patiño, Cabanaconde, Perú. Pág. 167

### Crónicas de Autores

Linfoma folicular biclonal  
Irma Rosa Slavutsky, Buenos Aires, Argentina. Pág. 168

Aislamiento de células CD34 positivas dérmicas humanas  
Ander Izeta Permisan, San Sebastián, España. Pág. 168  
(el índice continúa en la pág. 109)



## 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.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.sicginecologia.com](http://www.sicginecologia.com)).

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

Versión en inglés, colaboración:  
Prof. 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 comité 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 Sacherständigen, offizielle Vereinigungen, wissenschaftliche Vereine, öffentliche und private Unternehmen der Region und der Welt anerkannt ist.

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

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

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

SIIC verfügt über einen auserwählten Verfasserausschuss von Ärzten, der mit objektiver Redaktionstechnik a usgebildet 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 Informatiksystemen, 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.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.sicginecologia.com](http://www.sicginecologia.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 En Línea,

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.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.sicginecologia.com](http://www.sicginecologia.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.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.sicginecologia.com](http://www.sicginecologia.com)).

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

Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agência Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC En Internet ([www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.sicginecologia.com](http://www.sicginecologia.com)).

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

Versión en portugués, 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.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.sicginecologia.com](http://www.sicginecologia.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 París

# Salud*i*Ciencia

órgano de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica  
(SIIC)

Año XVIII, Volumen 18, Número 2 - Marzo 2011

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 - La Habana - París

## 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 promueve 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. 162 - Gerardo Aragon, «Retrato», óleo sobre tela, 2010; pág. 180 - Jorge Cabiese, «Sin título» técnica mixta sobre tela, 2010; pág. 182 - Rocio Caballero, «Historias de caballerías», técnica mixta sobre tela, 2010; pág. 184 - Franco Siron, «Diferencias», óleo sobre tela; pág. 186 - Denis Nuñez Rodríguez, «Shhhhh», óleo sobre tela, 2009; pág. 188 - Arturo Rivera, «San Juan en el vientre de isabel», óleo sobre cartón, 1993.



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, conflictos de interés, etc.



Artículo completo en [www.siic.info](http://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](mailto: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](mailto:i+d@siicsalud.com), tel.: +54 11 4343 5767.

Rafael Bernal Castro  
Director Editorial

Prof. Rosa María Hermitte  
Directora PEMC-SIIC

Dr. Marcelo Corti  
Dirección Científica

## Consejo Editorial (*Editorial Board*)

*Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)*

**Prof. Dr. Elías N. Abdala**, Psiquiatría, Psiconeuroendocrinología. Profesor Titular Universidad del Salvador, Buenos Aires (BA), Argentina (Arg.).

**Dr. Miguel Allevato**, Dermatología. Profesor Titular de Dermatología, Fundación Barceló, BA, Arg.

**Prof. Dr. Michel Batlouni**, Cardiología. Professor de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil.

**Prof. Dr. Pablo Bazerque**, Medicina Farmacéutica. Profesor Extraordinario Emérito, Universidad de Buenos Aires (UBA), BA, Arg.

† **Prof. Dr. Carlos Bertolasi**, Cardiología. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina, BA, Arg. Consultor Honorario de SIIC.

**Dra. Daniela Bordalejo**, Psiquiatra, BA, Arg. Coordinadora Científica Colección Trabajos Distinguidos (TD) Salud Mental.

**Dr. Itzhak Brook**, Profesor de Pediatría, Departamento de Pediatría, Georgetown University School of Medicine, Washington DC, EE.UU.

**Dr. Oscar Bruno**, Endocrinólogo. Profesor Titular Consulto de Medicina, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Director Científico TD Neuroendocrinología.

**Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi**, Medicina Interna. Decano de la Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

**Dr. Rafael Castro del Olmo**, Traumatología. Hospital Universitario de la Clínica de la Virgen de la Macarena, Sevilla, España.

**Dr. Juan C. Chachques**, Cirugía Cardiovascular. Director de Investigación Clínica y Quirúrgica del Departamento de Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Pompidou y Broussais, París, Francia

**Prof. Dr. Reinaldo Chacón**, Oncología. Director Académico, Jefe Servicio de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, BA, Arg.

**Dr. Boonsri Chanrachakul**, Profesor Adjunto y Consultor, Especialista en Medicina Materno Fetal. Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tailandia

**Dr. Luis A. Colombato**, Gastroenterología, Hepatología. Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Británico de Buenos Aires, BA, Arg.

**Prof. Dr. Marcelo Corti**, Infectología. Jefe de División VIH/SIDA Hospital de Enfermedades Infecciosas «Francisco J. Muñiz», BA, Arg.

**Dr. Carlos Crespo**, Cardiología. Hospital Italiano Garibaldi, BA, Arg.

**Dr. Jorge Daruich**, Hepatología. Jefe de Hepatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg. Director Científico Colección Temas Maestros (TM) Hepatitis.

**Prof. Dra. Perla David Gálvez**, Profesor Asociado de Pediatría, División Ciencias Médicas Sur. Neuróloga Infantil, Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital «Dr. Exequiel González Cortés», Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile

**Dr. Eduardo de la Puente**, Farmacólogo, BA, Arg. Director Científico TD Medicina Farmacéutica.

**Dr. Ricardo del Olmo**, Neumónólogo, BA, Arg. Director Científico TD Medicina Respiratoria.

**Dra. Blanca Diez**, Pediatría. Comité de Oncología, Sociedad Argentina de Pediatría, BA, Arg.

**Dr. Bernardo Dosoretz**, Oncología. Comité de Radioterapia de la Asociación Médica Argentina, BA, Arg.

**Dr. Ricardo Drut**, Anatomía Patológica y Pediatría. Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Arg.

**Dr. Gastón Duffau Toro**, Profesor Titular de Pediatría. Director de Investigación para Médicos en el Programa de Especialización en Pediatría. Presidente de la Comisión de Evaluación Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

**Dr. Juan Enrique Duhart**, Medicina Interna. Profesor consultor, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

**Dr. Roberto Elizalde**, Ginecología, BA, Arg. Director Científico TD Obstetricia y Ginecología.

**Prof. Dr. Miguel Falasco**, Clínica Médica. Asociación Médica Argentina, BA, Arg.

**Prof. Dr. Germán Falke**, Pediatría. Profesor Consulto, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

**Dr. Andrés J. Ferreri**, Departamento de Radioquimioterapia, San Raffaele H Scientific Institute, Milán, Italia

† **Prof. Dr. Pedro Figueroa Casas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.

**Dr. Juan Gagliardi**, Cardiología. Coordinador de Unidad Coronaria de la Clínica del Sol, BA, Arg. Director Científico TD Factores de Riesgo.

**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.

**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**, Neumólogo, 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 Neumología, 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**, Neumología. Profesor Titular y Profesor Consultor de Tisioneuología, 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. Diaa 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. Virgínia Torres Schall**, Psicóloga, Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Educação, Pesquisadora Titular, Instituto Oswaldo Cruz /Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz. Belo Horizonte, Brasil
- Dr. Eyail Sheiner**, Especialista en Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro Médico de la Universidad Soroka, Beer-Sheva, Israel.
- Prof. Dr. Roberto Tozzini**, Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.
- Dr. Marcelo Trivi**, Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología Clínica del Instituto Cardiovascular de BA, Arg. Director Científico TD Cardiología.
- Dr. Ing. Máximo Valentinuzzi**, Fisiología Biofísica-Bioingeniería. Departamento de Bioingeniería del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Arg.
- Dr. José Vázquez**, Urologo, BA, Arg. Director Científico TD Urología.
- Dr. Eduardo Vega**, Osteopatías Médicas. Centro de Osteopatías Médicas de BA, Arg.
- Prof. Dr. Alberto M. Woscoff**, Dermatología. Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Roberto Yunes**, Psiquiatría. Director Hospital Municipal Infante Juvenil «Dra. Carolina Tobar García», BA, Arg.
- Dr. Ezio Zufardi**, Cardiología. Fundación Favaloro, BA, Arg.

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

[www.siicsalud.com/main/siicestr.htm](http://www.siicsalud.com/main/siicestr.htm)

	Página		Página
<b>Editorial</b>			
<b>La prevención, control y erradicación de las parasitosis no son efectivas: ¿causalidad o casualidad?</b>	111		
<b>■ SIIC Informa</b>			
<b>Congreso de la Asociación Americana de Cardiología, Chicago 2010</b>	114		
<b>Efecto de la nicotina en la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento del cáncer de pulmón</b>	114		
<b>La culdolaroscopia es un método quirúrgico seguro</b>	115		
<b>Diagnóstico de la manía mixta</b>	116		
<b>Expertos invitados</b>			
<b>■ Revisiones</b>			
<b>Utilidad de la heparina como terapia anticoagulante puente en la fibrilación auricular</b>			
<i>Para los pacientes anticoagulados por fibrilación auricular de causa no valvular que requieren un procedimiento invasivo, se debe considerar la terapia con heparina como puente sólo en aquellos con mayor riesgo de tromboembolismo.</i>	117		
<b>Determinación de la tiopurina metiltransferasa para ajustar la dosis de azatioprina o mercaptopurina</b>			
<i>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.</i>	123		
<b>Algoritmo de tratamiento de la cetoacidosis diabética en pediatría</b>			
<i>El monitoreo de la glucemia y de los electrolitos séricos es la base para un tratamiento exitoso en la cetoacidosis diabética, sobre todo para evitar el edema cerebral, que es la complicación más grave.</i>	127		
			
<b>La pesquisa correcta durante el embarazo es fundamental para prevenir la sífilis congénita</b>			
<i>Los casos de sífilis congénita se incrementaron en las últimas décadas. La pesquisa correcta y el adecuado control del embarazo constituyen las únicas medidas para reducir la incidencia de esta grave afección.</i>	133		
<b>Aspectos genéticos de (de la) susceptibilidad de hospedero (del huésped) a hanseníase (lepra)</b>			
<i>Esta revisión ofrece una síntesis de los últimos avances obtenidos en el área a partir de estudios genéticos epidemiológicos e funcionales.</i>	138		
<b>■ Originales</b>			
<b>El sueño, el estrés y las conductas alimentarias predicen la concentración en la escuela</b>			
<i>El sueño, el estrés y las conductas alimentarias parecen predecir, independientemente, los problemas percibidos de falta de concentración en la escuela. El estrés es el factor más importante.</i>	142		
<b>La relación entre el estigma y los síntomas positivos y de malestar emocional en la esquizofrenia</b>			
<i>Los mayores niveles de estigma se asocian con mayores niveles de síntomas positivos y de malestar emocional, tanto en forma concurrente como prospectiva.</i>	147		
<b>Incidencia y evolución de la enfermedad de Kawasaki en México</b>			
<i>El empleo temprano de gammaglobulina y aspirina ha disminuido las lesiones coronarias debidas a la enfermedad de Kawasaki.</i>	151		
<b>Tasas de conversiones tuberculínicas entre trabajadores de la salud</b>			
<i>Se evaluó la tasa de trabajadores de la salud que anualmente se infectan por tuberculosis en el ámbito de un hospital general de agudos de la Ciudad de Buenos Aires.</i>	157		
<b>■ Papelnet SIIC</b>			
<b>Insuficiencia renal aguda en pacientes obstétricas en estado crítico</b>			
<i>Los métodos de depuración renal son la piedra angular del tratamiento para la insuficiencia renal aguda en las pacientes obstétricas en estado crítico.</i>	160		
<b>Resistência à insulina e hipertensão arterial</b>			
<i>O artigo é uma revisão do que surgiu sobre este assunto após a publicação de artigo anterior, sobre resistência à insulina e fatores de risco cardiovasculares em hipertensos.</i>	160		
<b>Estrategias de vacunación en niños VIH positivos</b>			
<i>La inmunización de los niños VIH positivos es un campo de rápida evolución, dada la mayor disponibilidad actual de la terapia antirretroviral.</i>	160		
<b>Células de Langerhans en la mucosa bucal</b>			
<i>Destacamos el conocimiento de los marcadores inmunológicos y las características fundamentales de los subtipos, células de Langerhans y células plasmacitoides, especialmente en la mucosa oral.</i>	160		
<b>Nuevos métodos de detección del cáncer cervicouterino en Tailandia</b>			
<i>La inspección visual con ácido acético y crioterapia en una sola visita es un método efectivo de detección y prevención del cáncer cervicouterino en medios de escasos recursos.</i>	161		
<b>Enseñanza de la Salud Pública durante el pregrado en India</b>			
<i>La Salud Pública o Medicina Comunitaria es una materia importante en términos de su relevancia para la salud desde el nivel de pregrado en la formación profesional.</i>	161		
<b>El sistema renina-angiotensina-aldosterona y el estado protrombótico en la hipertensión arterial</b>			
<i>Las anomalías de la hemostasia desempeñarían un papel en las complicaciones trombóticas de la hipertensión. El potencial efecto antitrombótico de los inhibidores del SRAA podría contribuir a la preservación de la función cardiovascular.</i>	161		
<b>■ Red Científica Iberoamericana (RedCIbe)</b>			
<b>Conocimientos acerca del VIH/sida entre los adolescentes de Bolivia, Chile y México</b>			
<i>Este estudio busca comprender las dimensiones culturales del VIH/Sida de estudiantes adolescentes de tres países latinoamericanos.</i>	162		
<b>Un instrumento para la evaluación de las condiciones psicosociales de trabajo</b>			
<i>Las condiciones del trabajo emocional en organizaciones de servicio a personas tienen un alto componente psicosocial. Este instrumento resulta especialmente sensible para evaluar esta dimensión.</i>	164		
<b>Intervenciones de terapia ocupacional en salas de internación de un hospital general de agudos</b>			
<i>Entrevista a la autora del trabajo ganador del Premio SIIC entregado en las XXI Jornadas de la Asociación de Profesionales del Hospital Rivadavia en agosto de 2010.</i>	165		
<b>«Nuestra profesión es una profesión de vida. Todos los días hay que seguir cultivando nuestros conocimientos»</b>			
<i>“Si bien es cierto que la globalización nos acerca a más información, muchos de nosotros, los médicos de periferia, no tenemos mucho acceso ella. Y la actualización de saberes es primordial.”</i>	167		
<b>■ Crónicas de Autores</b>			
<b>Linfoma folicular biclonal</b>			
<i>Se demuestra la presencia de biclonalidad en una paciente con linfoma folicular Bcl2 negativo por inmunohistoquímica que presenta los rearreglos MBR y mcr del gen BCL2 confirmados por primera vez por secuenciación del ADN.</i>	168		
<b>Aislamiento de células CD34 positivas dérmicas humanas mediante disgregación enzimática y separación magnética</b>			
<i>La disgregación enzimática basada en el uso de colagenasa de fragmentos de piel humana y el subsiguiente tratamiento con bolas magnéticas frente al antígeno CD34 permiten el aislamiento de células CD34+ estromales procedentes de dermis humana con una pureza superior al 85%.</i>	168		

	Página		Página
<b>Uso del estrés de poscarga hemodinámica en cardiología experimental</b> <i>Dada la importancia de la correcta caracterización de la disfunción cardíaca en investigaciones experimentales, proponemos la evaluación hemodinámica ventricular en el curso de una sobrecarga súbita de presión como un método eficiente.</i>	170	 <b>Casos Clínicos</b>	
<b>El mosaïcismo genético es una inesperada fuente de variación genética en seres humanos</b> <i>En este estudio se demuestra que en un mismo individuo pueden coexistir al menos dos tipos de células con diferente contenido genético. A este fenómeno se le denomina mosaïcismo o mosaico genético.</i>	172	 <b>Mastocitosis sistémica asociada con leucemia mielode aguda</b> <i>El dasatinib parece asociarse con una adecuada respuesta hematológica en quienes coexiste una mastocitosis sistémica y una neoplasia hematológica. Los nuevos inhibidores de la tirosina quinasa representan una alternativa para optimizar el pronóstico de estos enfermos.</i>	176
<b>Desarrollo de anticuerpos anti-HLA específicos de alelo en el trasplante renal.</b> <i>La presencia de anticuerpos específicos de alelo eleva el asunto de la compatibilidad en el trasplante de órganos sólidos cuando los donantes no son generalmente tipificados.</i>	172	 <b>Colegas Informan</b>	180
<b>Melhoria da força (fuerza) isocinética após (luego de) 24 semanas de treino (entrenamiento) multicomponente e treino combinado em idosos (ancianos)</b> <i>O presente estudo demonstra que um programa multicomponente (ME), 2 vezes por semana, tem um efeito reduzido na força muscular.</i>	174	 <b>Cartas a SIIC</b>	190
		 <b>Instrucciones para los autores</b>	192
		 <b>Eventos auspiciados por SIIC</b>	196
		 <b>Salud al margen</b>	198

## Table of Contents

<b>Editorial</b>		<b>Tuberculin conversion rates among health care workers</b> <i>During the study period, eight new cases of tuberculosis were reported among the HCW. In conclusion, TCR are still high in our hospital and nurses are the most vulnerable group.</i>	157
<b>Ineffective prevention, control and eradication of parasitosis: causality or coincidence?</b>	111	 <b>SIIC Papelnet</b>	160
 <b>SIIC Informs</b>	114	 <b>Red Científica Iberoamericana (Ibero-American Scientific Net)</b>	
 <b>Revisions</b>		<b>Knowledge about HIV/AIDS among adolescents in Bolivia, Chile and Mexico</b>	162
<b>The adequate use of heparin as bridging anticoagulation therapy in atrial fibrillation</b> <i>For anticoagulated patients with non valvular AF requiring an invasive procedure, one should consider bridging heparin therapy only for those patients at the highest risk of thromboembolism.</i>	117	<b>A tool to assess psychosocial conditions at work</b>	164
<b>Monitoring thiopurine methyltransferase activity to adjust dosages of azathioprine or mercaptopurine</b> <i>TPMT activity monitoring may be considered an encouraging strategy to choose the thiopurine dose in a safer and more individualized way.</i>	123	<b>Occupational therapy interventions in in-patients wards of a general hospital</b>	165
<b>Treatment algorithm of diabetic ketoacidosis in pediatric patients</b> <i>Monitoring glycemia and serum electrolytes is fundamental in the successful treatment of diabetic ketoacidosis, particularly in avoiding cerebral edema, which is the most serious complication.</i>	127	<b>«Our profession is a profession for life. We need to improve our knowledge every single day»</b>	167
<b>The importance of congenital syphilis screening during pregnancy</b> <i>Correct screening during pregnancy and adequate prenatal care are the only ways to reduce the incidence of congenital syphilis.</i>	133	 <b>Author's Chronicles</b>	168
<b>Host genetics and susceptibility to leprosy</b> <i>This review summarizes the latest advances in the field on the basis of genetic epidemiology and functional studies.</i>	138	 <b>Case Reports</b>	176
 <b>Originals</b>		 <b>Colleagues Inform</b>	180
<b>Sleep, stress and eating attitudes predict concentration at school</b> <i>Sleep, stress, and eating attitudes independently seem to predict perceived problems of concentration in school.</i>	142	 <b>Letters to SIIC</b>	190
<b>Associations of stigma with positive and emotional discomfort symptoms in schizophrenia</b> <i>It is unclear how stigma experiences are associated with concurrent and prospective symptoms.</i>	147	 <b>Guidelines for Authors</b>	192
<b>Incidence and course of Kawasaki disease in Mexico</b> <i>In Mexico, the early use of gamma globulin and aspirin resulted in a decrease in coronary lesions due to Kawasaki disease.</i>	151	 <b>Beyond Health</b>	198



## La prevención, control y erradicación de las parasitosis no son efectivas: ¿causalidad o casualidad?

Es frecuente escuchar, en relación con las enfermedades parasitarias del hombre, frases como “*son enfermedades silenciadas*”, o bien “*se trata de patologías silenciosas*”, “*en nuestra familia siempre tuvimos tal o cual parásito, es común entre nosotros*”, o “*mamá, los chicos del colegio se rien de mí porque soy la única del curso que no tuvo piojos; ¿por qué yo no tengo?, ¿estoy enferma?*”, también conceptos como “*enfermedades reemergentes*”, “*resistencia a fármacos*” y otros más como “*falta de recursos humanos*”, que harían la lista muy larga. Asimismo, los términos: *eficacia*, *eficiencia* y *efectividad* muchas veces son utilizados como sinónimos, sin considerar su verdadero significado, todo lo cual genera, al momento de buscar soluciones a la problemática de las enfermedades parasitarias, confusiones o conductas inadecuadas por falta de conocimiento.

Sobre la base de estos conceptos, nos preguntamos ¿por qué existiendo fármacos que son eficaces y eficientes, no son efectivos para controlar o erradicar determinadas parasitosis?

Utilizaremos, como modelos, tres parasitosis: pediculosis, giardiosis y toxocarosis. Para estas parasitosis existen fármacos y medidas de prevención y control con probada eficacia y eficiencia. No obstante, en la realidad, son poco efectivos. ¿Qué medidas podemos tomar para enfrentar esta realidad? Si comenzamos con la pediculosis, por ejemplo, retomando la costumbre de utilizar el peine fino que, además, permite dedicar algunos minutos para transmitir cariño al niño, sin que se produzcan efectos adversos ni tengamos que considerar reacciones de toxicidad. Debemos recordar que la pediculosis es una enfermedad parasitaria contagiosa, y que la inacción frente a ella pone en evidencia falta de solidaridad para con los demás y desinterés por nuestros hijos. La pediculosis, además de ser en sí misma una enfermedad con signos y síntomas propios y bien característicos, es puerta de entrada para bacterias, larvas de moscas, etc. Un niño con estos parásitos chupándole sangre del cuero cabelludo, tiene una mala calidad de vida; sumado a esto, su poder de concentración y atención en la escuela no es el ideal, situación que es directamente proporcional a la carga parasitaria presente. Tampoco debemos permitir que una buena prevención genere situaciones de discriminación como la comentada precedentemente: “*mamá, los chicos del colegio se rien de mí porque soy la única del curso que no tuvo piojos; ¿por qué yo no tengo?, ¿estoy enferma?*” Evidentemente, comentarios como éste parecieran sugerir que lo “normal” es estar enfermo. Para esta parasitosis existen una gran cantidad de pediculicidas eficaces y eficientes, pero que, por cuestiones que poco tienen que ver con la biología del parásito, no son efectivos. La utilización frecuente del peine fino, es una alternativa de bajo costo que, insisto, nos permite ejercitar el amor de padres a hijos y la solidaridad, ya que si en una comunidad alguien tiene pediculosis, seguramente otros más la tienen o la tendrán. Por esta razón se debe trabajar comunitariamente y con un gran sentido de la solidaridad para, entre todos, eliminar el molesto artrópodo de nues-

tras cabezas. Una comunidad sin piojos es, seguramente, una sociedad adulta, organizada y solidaria.<sup>1</sup>

Pasemos de un artrópodo a un protozoo: *Giardia lamblia*, agente productor, a nivel de intestino delgado, de la giardiosis. A este parásito le cabe el título, a nivel mundial, de “parásito de las Guarderías o Jardines Maternales”, por la simple razón de su alta prevalencia en niños en edad escolar y preescolar y por el hecho epidemiológico de la frecuente autoinfestación siguiendo el ciclo “ano-mano-boca” y el contagio, de persona a persona, no sólo por este mecanismo sino por la manipulación inadecuada de pañales, mala eliminación de excretas, deficiencia en la limpieza de baños, etc.<sup>2</sup> Considero de fundamental importancia la capacitación, gratuita, de las personas que trabajan cuidando niños (padres, responsables de guarderías y jardines, maestros, etc.) con el objeto de que adquieran el conocimiento de las llamadas “normas de bioseguridad”<sup>3</sup> que les permita la competencia necesaria para evitar el contagio, impidiendo que se cierre el ciclo biológico de *G. lamblia*. No hace falta dictar cursos, muchas veces caros y prolongados en el tiempo, sino explicar dos o tres aspectos básicos a tener en cuenta, como por ejemplo, lavarse las manos luego de higienizar a un niño y antes de comer o limpiar el baño con lavandina adecuadamente diluida, ya que es frecuente observar que se la utiliza pura, con lo cual no es efectiva. Para estos casos, en los que seguramente hay mucho amor brindado por el personal que cuida a los niños, es necesario un “conocimiento” básico de las normas de bioseguridad, ya que no sólo impedirán que se cierre el ciclo biológico de parásitos intestinales de evolución directa, sino que resguardarán su propia salud y la de los niños que cuidan.

Para el caso de toxocarosis, si bien *Toxocara canis* y *T. cati* son parásitos de perros y gatos respectivamente, en forma accidental pueden infestar al hombre donde, si bien generalmente cursan en forma asintomática, con eosinofilia y serología positiva, tiene dos presentaciones clínicas importantes como la larva *migrans* visceral (LMV) y la larva *migrans* ocular (LMO), con daño mecánico debido a la presencia de esta larva de aproximadamente 0.4 mm e inflamación con respuesta inmunológica específica por sensibilizaciones previas. La LMV se presenta con frecuencia en niños de edad escolar, en los que la larva invade hígado, corazón, pulmón, cerebro y músculo, y provoca fiebre, tos, anorexia, pérdida de peso, sarpullido, hepatoesplenomegalia, acompañados por eosinofilia significativa. La LMO produce retinoblastoma que puede resultar en enucleación por cirugía.<sup>4</sup> Esta parasitosis, en el hombre, está en relación directa con el grado de irresponsabilidad ciudadana en una población debido al hecho de que las mascotas, infestadas con el parásito, defecan en las veredas sin que el dueño levante los excrementos; y en estas heces es donde se encuentra la larva que luego producirá, en el hombre, la LMV y la LMO, con las irreversibles consecuencias señaladas.

Finalmente, desde las universidades, tenemos una gran actividad para desarrollar lo que llamo “Responsabilidad

Social de las Universidades” generando no solo saberes e investigando para el avance de la ciencia y la tecnología, sino también para entregar a la sociedad un profesional con conocimientos, fundamentalmente competente para abordar la problemática diaria desde un punto de vista integral.

El hecho de que las parasitosis sean enfermedades “silenciosas” o “silenciadas” agrava la situación, ya que, de curso generalmente crónico, cuando “aparece la enfermedad”, generalmente el daño ya está hecho y es irreversible. Y son “silenciadas”, ya que detrás de casi todas las enfermedades parasitarias no sólo subyacen la falta de amor y de solidaridad y la irresponsabilidad ciudadana, sino que son enfermedades asociadas con la pobreza, ya que aparecen generalmente en donde faltan cloacas, agua potable, viviendas dignas y, salvo que los gobiernos del mundo tengan gran sentido de la responsabilidad y sean competentes en el área de la Salud Pública y con sensibilidad social, va a ser muy difícil disminuir su prevalencia. La industria farmacéutica, salvo honrosas excepciones, poco hace para incentivar estudios sobre nuevos fármacos para eliminar los parásitos, puesto que los potenciales compradores son personas de escasos recursos. Como ejemplos de ello mencionemos la enfermedad de Chagas-Mazza, el paludismo y la schistosomosis, entre otras.

En cuanto a la falta de recursos humanos especializados, corresponde a las universidades tomar cartas en el asunto y comenzar a incentivar lo que yo llamo “Especialistas en las Enfermedades de la Pobreza”. El Dr. Ramón Carrillo, uno de los mejores sanitaristas que tuvo la Argentina, decía que “*los microorganismos, frente a la pobreza, el hambre y la perversidad del poder, como agentes productores de enfermedades, eran unas pobres causas*”;<sup>5</sup> parafraseando al Ministro Carrillo, podemos entonces finalizar diciendo que “*los parásitos, frente a la pobreza, el hambre, la falta de viviendas dignas, cloacas y atención preferencial por parte de quienes gobiernan en el mundo, o de quienes algo tienen que ver con la generación del conocimiento y las competencias profesionales, como agentes productores de enfermedad, son unas pobres causas*”.

Este breve texto tuvo por objetivo generar algunas pocas reflexiones alrededor de la problemática de las enfermedades parasitarias, con la esperanza de que, en breve, la comunidad de profesionales y no profesionales interesados en la Parasitología se integre a la **Asociación Parasitológica Argentina**,<sup>6</sup> entidad científica sin fines de lucro, conformada por una gran diversidad de profesionales que aportan su conocimiento científico, desde un punto de vista *biopsicosociocultural*, a la problemática parasitológica.

## Sixto Raúl Costamagna,

Presidente de la Asociación Parasitológica Argentina,  
Profesor Asociado Ordinario, Cátedra de Parasitología Clínica,  
Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia,  
Director de la Especialización Profesional: Especialista en Bioquímica Clínica, Área Parasitología, Universidad Nacional del Sur,  
Bahía Blanca, Argentina

## Bibliografía

1. [www.lasparasitosis.com.ar](http://www.lasparasitosis.com.ar) (Fecha de acceso: 12 de abril de 2011).
2. Acha P, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Publicación científica de la Organización Panamericana

de la Salud (OPS) N° 580, Volumen III, pág.413, tercera edición, 2003.

3. Ambrosio A, Riera L, Calderón G, Micucci H. Procedimientos de seguridad en el manejo de material biológico. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, Suplemento 1, 2001.

4. Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas, Editorial CIB, Colombia, 1988.

5. Ordóñez M. Ramón Carrillo, el gran sanitarista argentino. *Electroneurobiología* 12(2): 144-147, 2004.
6. [www.apargentina.org.ar](http://www.apargentina.org.ar) (Fecha de acceso: 12 de abril de 2011).

# Textos esenciales para el ejercicio responsable de la medicina



[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

actualización científica confiable

**Resúmenes conceptuales, amplios  
y objetivos (ReSIIC), para estudiar  
en castellano**

elaborados en base a trabajos originales  
completos, seleccionados por especialistas  
y provistos a SIIC por las principales fuentes  
biomédicas del mundo.

**Artículos exclusivos, originales  
e inéditos, arbitrados por expertos  
del país y el extranjero.**

Trabajos completos editados en castellano,  
portugués e inglés, escritos por renombrados  
especialistas de la Argentina, Iberoamérica  
y el Resto del Mundo.

siicsalud edita 60 a 80 informes por día;  
se ordena en 55 especialidades biomédicas y 2 700 secciones;  
transmite por semana, quincena o mes, 55 boletines especializados (*newsletters*) a 370 000 usuarios;  
aloja 150 000 informes especializados de SIIC Data Bases.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

Los informes de esta sección fueron redactados con estilo periodístico por profesionales de la salud vinculados a SIIC en su condición de directores de oficinas científicas, corresponsales destacados o cronistas invitados.

## Congreso de la Asociación Americana de Cardiología, Chicago 2010

### Marcelo Trivi

Médico cardiólogo  
Director Científico de *Quid Novi?*  
Serie Cardiología

En el congreso de la *American Heart Association* (AHA) se presentaron varios estudios de trascendencia clínica.

En el estudio Rocket AF se demostró la efectividad del rivaroxabán, un anticoagulante no dicumarínico, inhibidor del factor X por vía oral, contra la warfarina clásica a una razón de 2.5 en la fibrilación auricular. Tuvo mayor eficacia antitrombótica y menor sangrado que el tratamiento estándar. Parece sumarse al dabigatrán como alternativas válidas de productos largamente esperados en Cardiología y Clínica Médica, es decir anticoagulantes seguros que no requieran controles de coagulación. Es más, los resultados del rivaroxabán parecen ser aun mejores que los del dabigatrán.

El segundo estudio importante es el EMPHASIS-HF. En forma similar a lo que ocurre en el infarto de miocardio, en la

insuficiencia cardíaca el agregado de eplerenona parece beneficiar claramente a los pacientes, en términos de reinternación por insuficiencia cardíaca, e incluso en la supervivencia, cosa que no logró demostrar su antecesor, la espirolactona. También parece necesario incorporar la eplerenona en esa indicación a nuestro vademécum personal.

Un párrafo final para el CLOSURE 1. Este estudio comparó el cierre del foramen oval mediante un sistema percutáneo, en pacientes con foramen oval permeable que habían sufrido un evento neurológico "criptogénico" con el tratamiento clásico de aspirina o anticoagulación. No hubo ventajas apreciables con el cierre percutáneo, si bien hubo una tendencia al beneficio, que no alcanzó significación estadística, probablemente por el tamaño de la muestra y el bajo número de eventos. Hubo más complicaciones vasculares en el grupo intervenido. De todas maneras debe considerarse que el seguimiento fue a 2 años en una población relativamente joven. En todo caso, el estudio sugiere que no debe usarse el cierre en forma *sistemática*, lo que no es lo mismo que decir que el procedimiento "no sirve", como sugieren algunos; en casos seleccionados puede seguir siendo de utilidad.

## Efecto de la nicotina en la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento del cáncer de pulmón

### Ana Rouzaut

Cronista invitada  
Investigadora, Profesora Titular  
Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona, España

En colaboración con  
Eva Marínez García, Bióloga, Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona, España  
Marta Irigoyen, Bióloga, Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA), Pamplona, España

En nuestro trabajo editado en *Toxicological Sciences*\* nos propusimos aportar pruebas moleculares que explicasen por qué aquellos pacientes diagnosticados con carcinoma pulmonar que siguen fumando progresan más rápido y responden peor al tratamiento que los que abandonan el hábito de fumar.

Para ello nos centramos en el estudio de los efectos de exposiciones repetidas a nicotina en células derivadas de carcinoma de células pequeñas. Utilizamos concentraciones altas de nicotina (500  $\mu$ M) dentro del rango de las detectadas en los bronquios de fumadores en el momento del consumo activo de tabaco y realizamos una exposición diaria durante una semana. Una vez establecido el modelo procedimos a la descripción fenotípica de las células y a realizar ensayos de proliferación, adhesión a la matriz, formación de clones, respuesta al tratamiento y capacidad de formar tumores en modelos de *xenograft* de ratón.

Los resultados que obtuvimos fueron muy interesantes. En un primer momento, nos llamó la atención observar que las células tratadas adoptaban una apariencia de célula diferenciada, se alargaban y emitían dendritas. Este resultado nos indujo a dudar de su capacidad tumoral, ya que está establecido que las células cancerosas son indiferenciadas y la diferenciación suele suponer una pérdida de malignidad.

Con el objetivo de despejar estas dudas estudiamos su capacidad de proliferar en cultivo y de formar colonias en matrices de colágeno; resultó ser mayor la capacidad de crecer en ausencia de anclaje en las células tratadas con nicotina.

También estudiamos su capacidad de adhesión a las proteínas de la matriz, que resultó menor en células tratadas con nicotina, y por último, si las células diferenciadas migraban más rápidamente hacia factores quimiotácticos como la citoquina CXCL12, lo cual también se confirmó. Todas estas propiedades demuestran que el tratamiento con nicotina daba lugar a células con mayor capacidad de abandonar su nicho primario y migrar para formar metástasis.

Para poder aportar qué moléculas podrían estar implicadas en este proceso, estudiamos si la expresión del receptor del factor quimiotáctico CXCL12, llamado CXCR4, se incrementaba en las células diferenciadas. Como era de esperar éste fue el caso. En numerosos trabajos el CXCR4 se relacionó con la metástasis de diversos tipos de carcinoma y de hecho se lo utilizó como diana terapéutica en varios ensayos clínicos.

El siguiente paso en nuestra investigación consistió en estudiar si además de promover la migración, el tratamiento con nicotina promovía en las células una mayor resistencia a la quimioterapia. Para ello realizamos experimentos de estudio de viabilidad, tratando tanto células diferenciadas como no diferenciadas con nicotina con diversos agentes antitumorales utilizados para el tratamiento del carcinoma pulmonar, como mitomicina, taxol, cisplatino y etopósido. En todos los casos estudiados la dosis de quimioterapia requerida para matar el 50% de la población fue mayor en las células diferenciadas con nicotina, lo cual demuestra que poseen fenotipos más resistentes. En este caso también quisimos aportar alguna prueba molecular y estudiamos la activación de la proteína PARP, que se proteoliza y activa cuando la célula entra en apoptosis. En nuestro modelo experimental las células diferenciadas con nicotina presentaban menores niveles de proteína PARP activa que las células no tratadas al inducir la muerte celular con etopósido.

Para terminar nuestro estudio buscamos aportar evidencias en modelos *in vivo* que apoyasen los hallazgos obtenidos en el laboratorio. Para ello inoculamos células tumorales que habían sido diferenciadas con nicotina o células de control en la espalda de ratones atímicos y analizamos el tamaño, la proliferación, la presencia de zonas necróticas y la inducción de vascularización en los tumores generados. A raíz de los análisis realizados pudimos concluir que los tumores obteni-

dos a partir de células diferenciadas con nicotina eran de mayor tamaño, proliferaban más, presentaban menos zonas de necrosis y promovían un mayor número de vasos peritumorales para nutrir al tumor.

Todos los resultados obtenidos en este trabajo nos permitieron concluir que la exposición a la nicotina de células tumorales induce, tanto *in vitro* como *in vivo*, la aparición de fenotipos más agresivos. Además, apoyan la recomendación de dejar el tabaco una vez se ha diagnosticado la lesión tumoral, ya que podría contribuir a la disminución de la supervivencia.

**\*Nota de la Redacción:** El autor cita el estudio publicado en *Toxicological Sciences* 116(2):467-476, Ago 2010.

#### Bibliografía

1. Chen J, Jiang R, Garces YI, Jatoi A, Stoddard SM, Sun Z, Marks RS, Liu Y, Yang P. Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: a study of 284 patients. *Lung Cancer* 67:221-226, 2010.



Producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

## La culdolaparoscopia es un método quirúrgico seguro

### Daniel Tsin

Cronista Invitado  
M. D., Director of Minimally Invasive Surgery, The Mount Sinai Hospital of Queens, Long Island, EE.UU.

En colaboración con

**Néstor Gómez**, MD, Dept. of Surgery, School of Medicine, Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

**Guillermo Domínguez**, MD, Dept. de Cirugía, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Fausto Dávila**, MD, Dept. of Surgery, FES. Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, México

La cirugía por orificios naturales asistida por minilaparoscopia (MANOS, por sus siglas en inglés) y la cirugía endoscópica transluminal por orificios naturales (NOTES, por sus siglas en inglés) son procedimientos que pueden realizarse por la vía de diferentes orificios naturales. La culdolaparoscopia comprende la realización de MANOS o NOTES a través de la vía transvaginal.

La culdolaparoscopia es un enfoque en evolución que requiere experiencia adquirida en distintas áreas como la gastroenterología, la cirugía general y la ginecología. Por lo tanto, es recomendable un equipo multidisciplinario para practicar la culdolaparoscopia, al menos hasta que los grupos de trabajo, especializados en la cirugía por orificios naturales, elaboren soluciones educativas prácticas. El equipo incluye cirujanos, asistentes, enfermeros de quirófano y personal técnico. El equipo debe adquirir experiencia en laparoscopia avanzada y cirugía transvaginal. Esto se logra al practicar en el laboratorio, al familiarizarse con el diseño conceptual de la cirugía y al adaptar las experiencias previas a este nuevo enfoque.

La culdolaparoscopia requiere que el equipo tenga entrenamiento y orientación adicionales.<sup>1-5</sup> La coordinación del equipo debe practicarse primero en el laboratorio y los comandos no deben dirigirse a derecha o izquierda, sino a un objetivo específico. Aconsejo que los cirujanos y asistentes muevan un instrumento por vez.

La orientación o manejo de instrumentos flexibles requiere habilidades adicionales y una curva de aprendizaje más prolongada que la necesaria para los instrumentos rígidos. Hoy, el uso de imanes, microrrobots y herramientas independientes aseguradas, en la cirugía por orificios naturales en seres humanos, está en sus primeras etapas y los robots inalámbricos están en una etapa experimental. Las herramientas independientes aseguradas (HIA) son dispositivos experimentales elaborados por los doctores Domínguez, Dávila y Tsin para asistir en una laparoscopia de puerto único y en la cirugía por orificios naturales.

Se requiere un equipo bien entrenado para implementar con seguridad las nuevas tecnologías y los avances en cirugía mínimamente invasiva. Uno de estos avances es la culdolaparoscopia híbrida, un concepto quirúrgico que utiliza la minilaparoscopia como un acceso más seguro para la peritoneoscopia por orificios naturales.<sup>6-9</sup> Los primeros procedimientos de culdolaparoscopia híbrida tuvieron lugar en 1998 y eran ginecológicos y para apendicetomías; en 1999 se realizaron colecistectomías. Hicimos una primera colecistectomía por culdolaparoscopia pura en 2008 sin una aguja de Veress ni puerto abdominal.

El neumoperitoneo se realizó con una aguja de Veress insertada en el área umbilical. El minilaparoscopio se introdujo en la mayor parte de los casos por un puerto umbilical de 3 mm; también se usaron dos puertos abdominales adicionales de 3 mm.

El fondo de saco posterior se visualizó con el minilaparoscopio. Un trócar de plástico de 10 mm de diámetro y 46 cm de largo (PortSaver™, ConMed, Utica, NY, EE.UU.) se instaló en una cánula de insuflación de 12 mm de diámetro y 15 cm de largo (Figura 1).

El trócar y la cánula se ubicaron sobre el fórnix posterior. Entonces se retiró el espéculo, y el manipulador uterino, junto con el trócar, se impulsaron en dirección superior y anterior. Es importante que el punto de presión del trócar esté en el centro del fondo de saco y sea claramente identificable mediante el minilaparoscopio. En caso de ser necesario, el intestino puede apartarse con una sonda. Se hizo una pequeña incisión por vía minilaparoscópica en el extremo del punto de presión para ayudar a la penetración del trócar y la cánula. Bajo vigilancia laparoscópica, se acopló una línea de insuflación al puerto vaginal (Figura 2). Los muslos de las pacientes se llevaron entonces a unos 15 grados por encima de la posición horizontal con las rodillas flexionadas. Se realizó la culdolaparoscopia con instrumentos abdominales de 3 mm, y un puerto vaginal largo. La función de los puertos variaba según la naturaleza o etapa del procedimiento. El puerto vaginal se usó para la colocación de los instrumentos de más de 3 mm, como abrazadera para anastomosis gástrica endoscópica, aplicador de clips, pinza y morcelador. El puerto vaginal se usó como un puerto visual y operativo para colocar laparoscopios y gastroscopios.<sup>10</sup>

El puerto vaginal fue reintroducido y a través de él se llevaron a cabo la irrigación y la succión. Para la irrigación-succión usamos sondas de 5 mm a 10 mm. Para la extracción, usamos una bolsa endoscópica de 10 mm, pinzas o gastroscopios.<sup>3</sup> La incisión en el fórnix posterior se cerró con sutura cromada 2-0 ubicada en la vagina. Los puertos abdominales se usaron para introducir el minilaparoscopio, tijeras, pinzas y disectores.

El puerto vaginal también puede colocarse con un trócar afilado. Sin embargo, esto no es tan seguro como la entrada con un trócar romo como se describió más arriba. Es esencial una técnica meticulosa.

Cuando se usa este abordaje, una preocupación importante es la perforación intestinal. El punto de protrusión debe ser claramente identificado en la posición en el centro del saco de Douglas. La inserción necesita ser precisa. Se debe prestar atención para evitar los movimientos laterales dado que el trócar tiene una tendencia a deslizarse lateralmente bajo presión. Aconsejo no intentar usar la entrada con trócar afilado hasta que se obtenga suficiente experiencia en la entrada con trócar romo.<sup>2</sup>

Desde 1998, participé en 130 casos de culdolaparoscopia, incluyendo ooforectomías, salpingooforectomías, cistectomías ováricas, miomectomías, apendicectomías, cistectomía hepática y colecistectomías.<sup>4-7</sup> Encontramos una complicación: un caso de cistectomía ovárica que presentó fiebre por fármacos que mejoró luego de la interrupción de los antibióticos. Ningún paciente contrajo infecciones. En las visitas de control hasta los dos meses después de la cirugía no se detectaron complicaciones.

Las mayores preocupaciones en relación con el uso de la vía vaginal son el riesgo de infección pelviana, el trauma de estructuras adyacentes, la dispareunia y las adherencias del fondo de saco.<sup>9-13</sup> En nuestra experiencia con la culdolaparoscopia híbrida no vimos ninguna de estas complicaciones.<sup>4</sup> Esto concuerda con informes previos que demuestran una incidencia extremadamente baja de complicaciones con la colpotomía y la culdoscopia.<sup>14</sup> Debe señalarse que en la culdolaparoscopia el trócar vaginal se inserta bajo vigilancia laparoscópica. Este abordaje virtualmente elimina las complicaciones atribuidas a la culdoscopia,<sup>15</sup> donde los instrumentos se insertan a ciegas. Sin embargo, además de la inserción del trócar bajo visión laparoscópica, es esencial una técnica endoscópica meticulosa. El trócar no debe introducirse ni forzarse en el fondo de saco salvo que el punto de protrusión esté indudablemente bajo la visión laparoscópica. La inserción debe hacerse de manera precisa en la línea media del fórnix posterior.

La introducción de un nuevo enfoque generalmente encuentra resistencia. Esta cirugía es cuestionada por la mayoría. El cirujano interesado deberá revisar la bibliografía, asistir a cursos y aprender en detalle. Si no se encuentran mayores complicaciones con la implementación de MANOS, la percepción mejorará.

La culdolaparoscopia es una técnica factible, simple y segura para el laparoscopista experimentado. La MANOS transvaginal

evita puertos abdominales adicionales y largos, al tiempo que supera las limitaciones de la minilaparoscopia. Este abordaje nos permitió realizar procedimientos ginecológicos y no ginecológicos utilizando puertos abdominales no mayores de 3 o 5 mm.

Los avances en la tecnología flexible, imanes, herramientas independientes aseguradas y robótica finalmente nos permitirán realizar procedimientos abdominales y pelvianos mayores sin incisión cutánea mediante una colpotomía.<sup>17</sup> Hasta que esta tecnología esté disponible y económicamente accesible y se adquiera la habilidad adicional, la culdolaparoscopia sigue siendo un escalón que no debe ser pasado por alto en la implementación segura de la peritoneoscopia operativa por el orificio natural transvaginal.<sup>18-21</sup>

**\*Nota de la Redacción:** Las figuras se publican junto al trabajo completo en: [www.siic.salud.com/dato/experto.php/112063](http://www.siic.salud.com/dato/experto.php/112063).

#### Bibliografía

1. Tsin DA. Culdolaparoscopy: a preliminary report. *JSL* 5:69-71, 2001.
2. Tsin DA, Colombero LT, Mahmood D, Padouvas J, Manolas P. Operative culdolaparoscopy: a new approach combining operative culdoscopy and minilaparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 8:438-441, 2001.
3. Ghezzi F, Raio L, Mueller MD, Gyr T, Buttarelli M, Franchi M. Vaginal extraction of pelvic masses following operative laparoscopy. *Surg Endosc* 16:1691-1696,



Producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

## Diagnóstico de la manía mixta

### Eduard Vieta

Cronista invitado de SIIC  
Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic, Barcelona, España

Los episodios mixtos resultan de una combinación de síntomas maníacos y depresivos en el trastorno bipolar. La identificación de los estados mixtos constituye uno de los aspectos fundamentales para el diagnóstico de trastorno bipolar. Los estudios realizados hasta la fecha sobre los estados mixtos se han centrado más sobre el componente maníaco, mientras se ha subvalorado el peso del componente depresivo (estados mixtos depresivos) con respecto a los aspectos diagnósticos y terapéuticos. El componente depresivo, en cambio, es responsable de muchos de los elementos de mal pronóstico que caracterizan los estados mixtos: en primer lugar, el riesgo de suicidio, pero también en una más elevada frecuencia de recaídas y recurrencias, en una más larga duración de enfermedad y en la frecuente comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos. En los últimos años los investigadores expertos en este campo han hecho un esfuerzo para incrementar la sensibilidad diagnóstica de los estados mixtos, utilizando criterios que van más allá de las definiciones de los actuales sistemas internacionales de clasificación como el DSM-IV y la CIE-10. A pesar de esto, los estados mixtos todavía representan un dilema diagnóstico y su prevalencia depende en gran medida de los criterios utilizados. En este estudio editado en *Journal of Affective Disorders*\*, nuestro objetivo fue identificar la proporción de pacientes que tenían síntomas depresivos durante un episodio maníaco o mixto agudo y la validez de los actuales criterios para su diagnóstico.

Este es un estudio multicéntrico, que involucró 76 centros y un total de 368 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar de tipo I que habían necesitado una hospitalización en unidades especializadas por un episodio afectivo agudo, maníaco o mixto. La gravedad del episodio y el estado clínico de los pacientes fueron evaluados en la admisión y al alta con la escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar

(CGI-BP-M), la escala de Hamilton para la depresión (HAM-D) y la escala de Young para la manía (YMRS). En la admisión, los criterios necesarios para el diagnóstico de episodio de tipo mixto habían estado registrados según el DSM-IV-TR, la CIE-10 y los criterios de McElroy, que son lo más amplios. Fue registrado también el criterio del juicio clínico sobre el tipo de episodio actual.

Encontramos que las prevalencias para los episodios mixtos variaban considerablemente en función del criterio diagnóstico utilizado: 12.9% de acuerdo con el DSM-IV-TR (n = 45), 9% de acuerdo con la CIE-10 (n = 31), 16.7% de acuerdo con los criterios de McElroy y 23.2% según el juicio clínico (n = 81). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de prevalencia estimada (Cochrane's Q-test,  $p < 0.0001$ ). El máximo nivel de concordancia se encontró los criterios de McElroy y la CIE-10 (kappa = 0.66, IC 95%, 0.54-0.77). Los criterios del DSM-IV-TR presentaban sólo un moderado nivel de concordancia con la CIE-10 (kappa = 0.65, IC 95%, 0.72-0.78) y con los criterios de McElroy (kappa = 0.62, IC 95%, 0.50-0.74). Con respecto a las características del episodio actual, los pacientes con episodio mixto presentaban un mayor componente depresivo y un pequeño componente maníaco, de acuerdo con los puntajes en la HAM-D y en la YMRS, respectivamente.

La definición de los episodios mixtos de trastorno bipolar debe ser revisada para mejorar el consenso y, en consecuencia, el manejo terapéutico. Los actuales sistemas de clasificación diagnósticos, basados sobre el DSM-IV y la CIE-10, capturan sólo una proporción limitada de pacientes bipolares que sufren un episodio mixto, dando lugar a importantes limitaciones relativas a la gestión terapéutica de los pacientes bipolares. Los esfuerzos de la investigación futura sobre los estados mixtos deberían centrarse sobre todo hacia un diagnóstico correcto. Se debería prestar una atención especial al componente depresivo como preponderante en el contexto de los episodios mixtos, y aclarar sus consecuencias terapéuticas con estudios dedicados a pacientes afectados por trastorno bipolar que presentan estas características.

**\*Nota de la Redacción:** El autor cita el estudio publicado en *Journal of Affective Disorders* 125(1-3):61-73, Sep 2010.

# Utilidad de la heparina como terapia anticoagulante puente en la fibrilación auricular

## *Usefulness of heparin as bridging anticoagulation therapy in atrial fibrillation*

Alfonso Tafur

MD, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.

Robert McBane II, MD Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

Waldemar E. Wysokinski, Associate Professor of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

### Abstract

*Atrial fibrillation is associated with a 5-6 fold increase of stroke risk and as such is the most common cause of cardioembolism. Warfarin anticoagulation reduces this risk by nearly 70%. Patients with atrial fibrillation however often require temporary warfarin interruption for an invasive procedure. This scenario is a common clinical problem, affecting nearly 400 000 patients in North America each year. The use of «bridging» heparin therapy reduces the time interval off anticoagulants and thereby theoretically reduces the risk of peri-procedural cardioembolic events. Yet not all patients require this form of therapy. Conditions increasing the risk of peri-procedural thrombosis in patients with atrial fibrillation include mechanical heart valves, history of prior arterial embolism or stroke, known intracardiac thrombus, and high composite CHADS2 score ( $\geq 4$ ). For anticoagulated patients with non valvular AF requiring an invasive procedure, one should consider bridging heparin therapy only for those patients at the highest risk of thromboembolism. Patient management must be individualized balancing both the patient-specific and procedure-specific risks of bleeding and thrombosis when making these recommendations.*

**Key words:** atrial fibrillation, anticoagulation, bridging, heparin



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

### Introducción

Cada año en los Estados Unidos, 795 000 personas sufren un accidente cerebrovascular (ACV), nuevo o recurrente, con una muerte asociada cada 4 minutos.<sup>1</sup> Del mismo modo, el ACV es la primera o segunda causa más frecuente de mortalidad en la mayoría de los países de América Latina.<sup>2</sup> La fibrilación auricular (FA) representa la causa más común de cardioembolismo y se asocia con un aumento de 5 a 6 veces en el riesgo de ACV.<sup>3-5</sup> La anticoagulación con antagonistas de la vitamina K o con un inhibidor directo de la trombina reduce el riesgo de tromboembolismo (TE) por FA en un 68% (rango 45%-82%).<sup>6,7</sup> Se estima que aproximadamente dos tercios de los pacientes con FA tienen un alto riesgo de ACV y deben ser tratados con anticoagulación oral crónica.<sup>3,4</sup> Sin embargo, este tratamiento representa un problema cuando se plantea la necesidad de realizar procedimientos

### Resumen

La fibrilación auricular se asocia con un aumento de 5 a 6 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular y como tal es la causa más común de cardioembolismo. La anticoagulación con warfarina reduce este riesgo en casi un 70%. Sin embargo, los pacientes con fibrilación auricular (FA) a menudo requieren la interrupción temporal de la warfarina debido a un procedimiento invasivo. Este escenario es un problema clínico frecuente, que afecta a casi 400 000 pacientes por año en Norteamérica. El uso de «puentes» de tratamiento con heparina reduce el intervalo de tiempo sin anticoagulación y por tanto disminuye teóricamente el riesgo de eventos cardioembólicos cercanos al procedimiento. Sin embargo, no todos los pacientes requieren este tipo de terapia. Las condiciones que aumentan el riesgo de trombosis vinculado con el procedimiento en pacientes con fibrilación auricular incluyen las válvulas cardíacas mecánicas, el antecedente de embolia arterial o un accidente cerebrovascular previo, trombo intracardíaco conocido, y el alto puntaje compuesto CHADS2 (4 o más). Para los pacientes anticoagulados con FA de causa no valvular que requieren un procedimiento invasivo, se debe considerar la terapia con heparina como puente sólo en aquellos con mayor riesgo de tromboembolismo. El manejo clínico del paciente debe ser individualizado, manteniendo un equilibrio entre el riesgo específico del paciente y el riesgo específico del procedimiento, tanto para trombosis como para hemorragias.

**Palabras clave:** fibrilación auricular, anticoagulación, terapia puente, heparina

invasivos o quirúrgicos. La anticoagulación se asocia con un riesgo mayor de sangrado en el sitio de la cirugía, mientras que su interrupción puede poner a los pacientes en riesgo de TE. Este escenario es un problema clínico común, para casi 400 000 pacientes por año en Norteamérica.<sup>8</sup>

Es difícil establecer una recomendación uniforme para el manejo de la anticoagulación periprocedimiento para todo paciente con FA no valvular en tratamiento crónico con warfarina, ya que el riesgo específico de TE del paciente y de hemorragia durante el procedimiento varían considerablemente.<sup>9,10</sup> Se ha propuesto una serie de alternativas que abarcan desde la simple interrupción de la warfarina cinco días antes de la cirugía y su restablecimiento después del acto quirúrgico utilizando un tratamiento puente con heparina no fraccionada (HNF) intravenosa o heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea. La decisión de utilizar esta terapia puente debe equilibrar el riesgo y las consecuencias del TE posoperatorio con el riesgo y las consecuencias de la hemorragia posoperatoria. Casi el 3% de los principales episodios de hemorragias posoperatorias son fatales, aunque la mayoría de los pacientes se recuperan por completo. Por el contrario, el ACV cardioembólico en la FA resulta en un déficit neurológico grave o muerte en el 70% de los pacien-

Recepción: 24/2/2010 - Aprobación: 28/9/2010

Primera edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): 25/11/2010

Segunda edición, ampliada y corregida: 21/1/2011

Enviar correspondencia a: Waldemar E. Wysokinski, Mayo Clinic College

of Medicine, MN 55905, Rochester, EE.UU.

wysokinski.waldemar@mayo.edu

tes. A pesar del desacuerdo respecto de la estrategia óptima de anticoagulación vinculada con el procedimiento, diversos expertos y grupos de consenso sostienen la necesidad de un tratamiento anticoagulante de corta acción como puente para la mayoría de los pacientes con FA.<sup>9-16</sup> Los objetivos de este artículo son revisar el conocimiento actual en relación con los riesgos de TE con la suspensión del tratamiento anticoagulante y los riesgos de hemorragias mayores con la utilización de heparina como terapia "puente" en pacientes con FA. Se presenta un enfoque sistemático para estos pacientes que requieren la interrupción temporal de su anticoagulación para un procedimiento invasivo, combinando estos riesgos de manera específica para el paciente.

### Tasa de complicaciones tromboembólicas periprocedimiento

El estudio prospectivo y observacional REGIMEN incluyó 14 centros en EE.UU. y Canadá para comparar el tratamiento puente con HBPM y HNF en pacientes sometidos a un procedimiento invasivo. La tasa de eventos tromboembólicos fue de 2.4% para los pacientes con HNF puente frente al 0.9% para HBPM como puente.<sup>17</sup> No obstante, este estudio no se limitó a pacientes con FA, que representaron menos del 40% de toda la cohorte. En un estudio multicéntrico prospectivo de cohorte, con un solo grupo de pacientes ya sea con válvulas cardíacas protésicas o con FA y al menos un factor de riesgo tromboembólico, se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento puente ambulatorio con HBPM. De 224 pacientes, la mitad tenía FA como la única indicación para la anticoagulación. La warfarina fue interrumpida 5 días antes y la HBPM se inició 3 días antes de la intervención y su administración se prolongó durante por lo menos 4 días en el posoperatorio. Los pacientes fueron seguidos durante 3 meses para detectar TE o hemorragia. La tasa acumulada de TE a 3 meses fue del 3.6% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.6-6.9). En sólo 2 de los 8 eventos se sospechó el origen cardioembólico.<sup>11</sup> Tres de los 8 pacientes que sufrieron episodios tromboembólicos durante el posoperatorio tenían FA como la causa subyacente de la anticoagulación. De estos tres enfermos, dos sufrieron un infarto de miocardio y uno presentó un ACV. El paciente con FA que sufrió el ACV posoperatorio había recibido la dosis completa de HBPM en el momento del evento.

Actualmente, existen pocos estudios sobre tratamiento puente restringido a pacientes con FA. Un estudio prospectivo incluyó 345 pacientes con FA que debieron suspender los antagonistas de la vitamina K debido a la necesidad de realizar un procedimiento invasivo. Los pacientes recibieron tratamiento puente con HBPM basado en el riesgo de TE. De los 345 participantes, 204 recibieron tratamiento puente mientras que 182 no lo hicieron. El seguimiento de 3 meses reveló una incidencia acumulada muy baja de TE (1%, IC 95% 0.0%-2.1%).<sup>14</sup>

En este estudio, 1 de 182 pacientes sin tratamiento puente y 2 de 204 pacientes con tratamiento puente presentaron un episodio de apoplejía. Todos los eventos ocurrieron dentro de las 2 semanas de la interrupción de la warfarina. La tasa de eventos estuvo dentro del riesgo esperado de ACV a 3 meses para pacientes con FA (0.09% -2.07%).<sup>6</sup> Aunque no hubo una diferencia significativa en las tasas de TE entre los pacientes con tratamiento puente con HBPM y sin él, es difícil llegar a una conclusión definitiva debido a que los grupos de estudio no fueron aleatorizados. Un estudio más pequeño de Vink y col. incluyó 94 pacientes con FA en tratamiento anticoagulante crónico.<sup>18</sup> Estos investigadores no comprobaron eventos

TE dentro del mes de seguimiento de los pacientes evaluados que fueron sometidos a 121 intervenciones quirúrgicas no cardíacas. Más recientemente, Bui y col. informaron de los resultados de un estudio retrospectivo de cohorte con 2 meses de seguimiento en un solo centro, que incluyó 48 pacientes con FA que requirieron 68 episodios de tratamientos puente.<sup>19</sup> No se produjeron episodios TE aunque sólo fueron incluidos 10 pacientes de alto riesgo. Un metanálisis de pacientes tratados con anticoagulantes orales sometidos a procedimientos quirúrgicos incluyó 31 estudios con un total de 1 868 pacientes.<sup>20</sup> En total, hubo 29 eventos tromboembólicos, 1.6% (IC 95% 1.0%-2.1%), incluidos 7 ACV (0.4%, IC 95% 0%-0.7%). La tasa de eventos tromboembólicos fue de 0.4% para los pacientes que simplemente continuaron la anticoagulación oral y 0.6% para aquellos que suspendieron el tratamiento anticoagulante oral utilizando la terapia puente con heparina. Sólo una minoría de los sujetos estudiados tenía FA no valvular como indicación para la terapia anticoagulante. En otro análisis que incluyó varios estudios de cohorte prospectivos, sobre 925 pacientes con FA (una parte sustancial con FA valvular), sólo se observaron 7 complicaciones TE.<sup>17</sup> Fue un registro multicéntrico, observacional y no se estandarizó la metodología del tratamiento puente.

En general, la tasa de eventos cardioembólicos en pacientes con FA no valvular que interrumpen la terapia con warfarina para procedimientos invasivos es muy baja. Sin embargo, los estudios disponibles incluyen poblaciones de pacientes muy heterogéneas, estrategias variadas de anticoagulación periprocedimiento y tiempo de duración del seguimiento.

### Tasa de complicaciones hemorrágicas cercanas al procedimiento

El criterio de valoración primario de la seguridad del manejo de la anticoagulación periprocedimiento es la tasa de hemorragias graves. La hemorragia grave (mayor) se define generalmente como hemorragia franca, más una disminución de la hemoglobina  $\geq 2$  g/dl después del procedimiento o la necesidad de transfusión  $\geq 2$  unidades de concentrados de glóbulos rojos, o la localización intracraneal, intrarraquídea, intraocular, retroperitoneal, pericárdica o hemorragia que lleva al óbito.<sup>21</sup> No existen normas específicas para la predicción del riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante puente cercano al procedimiento.<sup>10</sup> En un estudio con 345 personas con FA, la tasa acumulativa a 3 meses de hemorragia mayor fue de 2.7% (IC 95% 1.0%-4.4%). De esta cohorte, más de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento con heparina como puente. Nueve enfermos experimentaron diez eventos hemorrágicos después de someterse a 10 procedimientos diferentes. La hemorragia grave se dividió casi en partes iguales entre hemorragia gastrointestinal y sangrado en el sitio quirúrgico. Cinco de los nueve sujetos que presentaron un episodio de hemorragia grave habían recibido tratamiento con HBPM como puente.<sup>14</sup>

Pengo y col.<sup>16</sup> evaluaron prospectivamente la anticoagulación periprocedimiento en 1 262 pacientes estratificados en dos categorías (riesgo elevado *versus* bajo riesgo) de acuerdo con el nivel de riesgo tromboembólico. Los pacientes de alto riesgo son aquellos con prótesis mitral mecánica, prótesis aórtica a disco, prótesis valvulares con FA o un evento embólico previo, o TE venoso reciente (últimos 3 meses). Sobre la base del riesgo de TE, los pacientes recibieron una de dos dosis de HBPM (nadroparina o enoxaparina) durante el período preprocedimiento. Los participantes fueron luego estratificados por el riesgo es-



pecífico de hemorragia vinculada con el procedimiento. Una cuarta parte de los pacientes fueron considerados con un alto riesgo de TE. Poco más de la mitad fue tratada con warfarina por la única indicación de FA. La HBPM se reinició entre 12 y 48 horas después del procedimiento. La warfarina se reinició el día 1 posterior al procedimiento a la dosis de mantenimiento preoperatoria, con un incremento del 50%. La tasa de hemorragia grave en un mes de seguimiento fue de 1.2% (IC 95% 0.7-2.0).<sup>16</sup> La dosis completa del tratamiento con HBPM predijo una mayor incidencia de hemorragia grave (*odds ratio* 4.6, IC 95% 1.0-19.1) mientras que los que recibieron dosis profiláctica de HBPM presentaron menos del 1% de episodios hemorrágicos. Un metanálisis que incluyó 925 pacientes con FA (una parte importante con FA de causa valvular) de varios estudios de cohorte prospectivos, reveló 17 hemorragias graves durante un período variable de seguimiento posterior al procedimiento.<sup>17</sup>

Un estudio reciente informó tasas similares de hemorragia grave en pacientes con FA con prótesis valvular (3.2%) frente a pacientes con FA no valvular (2.9%) con el tratamiento puente de anticoagulación.<sup>19</sup> Este estudio sugiere que el tipo de procedimiento puede agregar más a la variabilidad de las tasas de hemorragia en comparación con la indicación de anticoagulación. En el estudio de 140 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y que requirieron tratamiento puente, la tasa de hemorragia posterior al procedimiento a 3 meses fue tan alta como 4.3% (IC 95% 1.6-9.1).<sup>22</sup> Aunque todavía no se determinó qué factores predicen episodios hemorrágicos en pacientes que requieren el tratamiento puente, es probable que la dosis de HBPM posterior al procedimiento sea un fuerte factor determinante.<sup>11,16</sup> Tafur y col. identificaron recientemente la presencia de neoplasias malignas en actividad como un importante predictor independiente de eventos de hemorragia grave entre los pacientes que requieren anticoagulación periprocedimiento.<sup>23</sup> En general, los índices informados de sangrado después de la terapia puente son variables, pero difíciles de comparar, ya que los estudios tienen diseños, inclusión de los participantes y duración del seguimiento heterogéneos.

En resumen, el riesgo de hemorragias clínicamente significativas se debe individualizar en función de las variables específicas de los pacientes y del procedimiento. En general, los procedimientos asociados con alto riesgo de hemorragia incluyen la cirugía a corazón abierto, cirugía vascular abdominal, cirugía mayor relacionada con neoplasias y procedimientos urológicos. La neurocirugía merece una consideración especial porque no está asociada con una mayor tasa de hemorragias, no obstante cualquier sangrado puede tener consecuencias devastadoras. En general, un enfoque conservador de la terapia anticoagulante posoperatoria está garantizado siguiendo estos procedimientos, ya que la hemorragia grave se asocia con considerable morbilidad y mortalidad. Si la hemorragia grave es desencadenada por una readministración de la anticoagulación más estricta, el paciente tiene, paradójicamente, mayor riesgo de trombosis. Con una hemorragia importante, todos los anticoagulantes deben interrumpirse durante un período de tiempo, dejando al paciente sin protección. Además, los hemoderivados pueden estar asociados con un aumento de trombosis.

### Tratamiento puente anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular

La identificación de los pacientes con mayor riesgo de eventos tromboembólicos periprocedimiento es difícil. En

la actualidad, no existen herramientas clínicas disponibles diseñadas específicamente para este propósito. La puntuación de CHADS (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años, diabetes y ACV/accidente isquémico transitorio [AIT]) es una regla de predicción clínica para estimar el riesgo anual de ACV en pacientes con FA no de etiología no valvular reumática.<sup>24</sup> A falta de otras herramientas, su sistema de puntuación ha sido utilizado para identificar pacientes con FA que requieren tratamiento puente con heparina.<sup>10</sup> Wysokinski y col. estudiaron prospectivamente una cohorte de 345 pacientes con FA no valvular (74 ± 9 años, 33% mujeres) que fueron sometidos a 386 procedimientos.<sup>14</sup> Se efectuó la anticoagulación periprocedimiento en 204 casos. La puntuación CHADS2 fue ligeramente superior para los pacientes que recibieron tratamiento puente en comparación con aquellos que no lo hicieron (2.2 contra 1.9, *p* = 0.06). Hubo un total de 6 eventos tromboembólicos, incluidos 3 ACV/AIT y 3 infartos de miocardio, con una tasa acumulada de eventos a 3 meses de 1.1% (IC 95% 0.0%-2.1%). Estos eventos se distribuyeron en partes iguales para la estrategia puente. Debido a que la tasa de eventos fue muy baja, la puntuación CHADS2 no pudo predecir el TE. Estos datos sugieren que la puntuación CHADS2 puede no ser particularmente útil para decidir qué pacientes con FA deben recibir terapia puente periprocedimiento. Este estudio, sin embargo, no fue aleatorizado y los pacientes que recibieron tratamiento puente presentaron una frecuencia significativamente mayor de ACV previo o de embolia arterial periférica en comparación con aquellos que no lo recibieron. Nuestra práctica actual, por lo tanto, es ofrecer tratamiento puente a los pacientes con FA con un ACV previo, AIT o embolia arterial periférica, trombo intracardíaco conocido, prótesis valvulares mecánicas o puntaje CHADS2 muy alto (4 o más). Para los otros pacientes, la warfarina se suspende 5 días antes del procedimiento y se reinicia cuando sea factible.

La mayoría de los estudios sobre anticoagulación periprocedimiento no son específicos para pacientes con FA no valvular.<sup>11,16,17,25</sup> No se informaron estudios clínicos aleatorizados sobre el manejo de la anticoagulación periprocedimiento en estos pacientes. El estudio BRIDGE (*The Bridging Anticoagulation in Patients who Require Temporary Interruption of Warfarin for an Elective Procedure or Surgery*) está actualmente incorporando pacientes con el propósito de analizar si simplemente la suspensión de la warfarina en el período previo a la intervención es suficiente en la mayoría de los pacientes con FA no valvular.<sup>8</sup> El estudio es un ensayo multicéntrico, prospectivo, a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado con la asignación de 3 282 pacientes con FA, ya sea a HBPM o a placebo, antes y después de la cirugía. Los resultados, sin embargo, se pueden esperar para el año 2013.

### Cómo realizar el tratamiento puente en el paciente anticoagulado con FA

A pesar de la aceptación general de la necesidad del tratamiento puente periprocedimiento para pacientes con anticoagulación crónica, hay una considerable variabilidad en la bibliografía acerca de la forma de realizarlo. Los estudios disponibles varían en el diseño, las pautas de anticoagulación perioperatoria y la duración del seguimiento.<sup>11,16,17,25</sup> Además, pocos estudios se han limitado a pacientes con FA no valvular. De hecho, la mayoría de los ensayos combinaron pacientes con todas las indicaciones.<sup>14</sup> Aunque las preferencias de transición varían entre los médi-

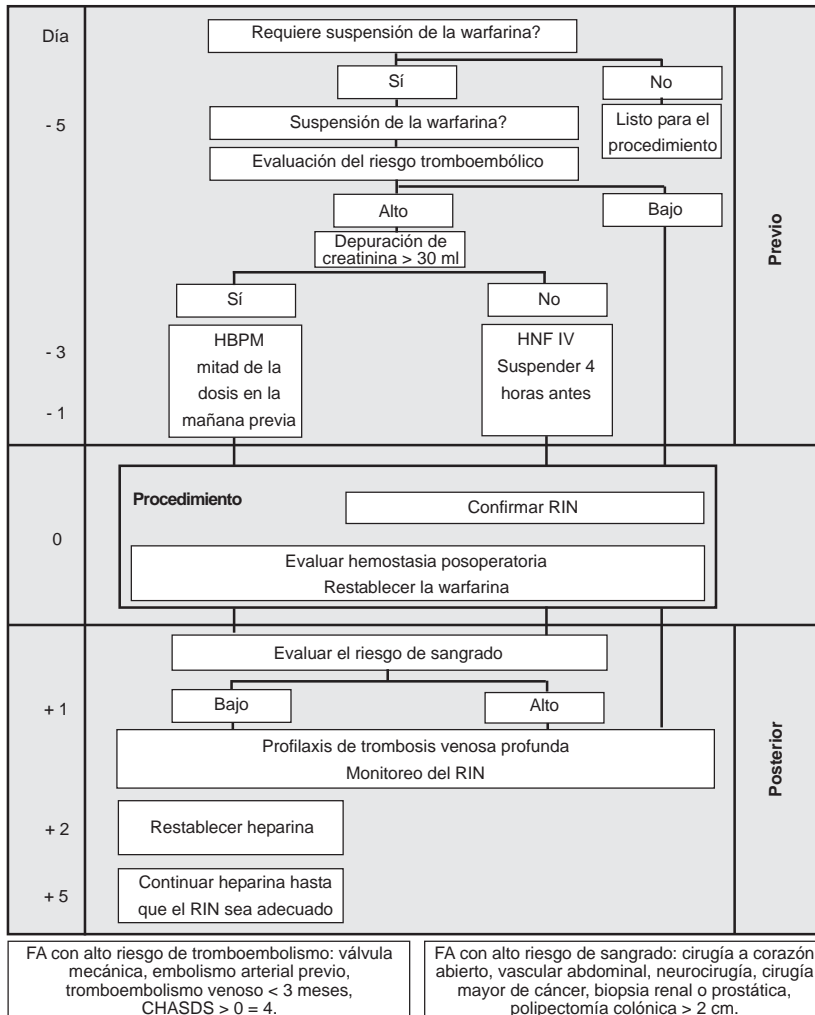


Figura 1.

cos, se pueden ofrecer varias afirmaciones en relación con el tratamiento puente con heparina.<sup>17,25</sup> En primer lugar, hay pruebas suficientes sobre la seguridad general de las HBPM en pacientes ambulatorios sin control, administradas por vía subcutánea.<sup>11,13,17,19</sup> Para garantizar la eliminación completa de cualquier residuo, la última dosis de HBPM preoperatoria debe ser administrada 24 horas antes del procedimiento, es decir la mitad de la dosis diaria total.<sup>26,27</sup> Esta forma de terapia se debe reservar para los pacientes con función renal aceptable, habida cuenta de que la HBPM se elimina por esa vía. A tal efecto, la función renal aceptable se define como la depuración de creatinina superior a 30 ml/minuto. En segundo lugar, este enfoque es más rentable que la hospitalización para administrar HNF intravenosa.<sup>15</sup> La entrega de HBPM debe producirse en el ámbito ambulatorio, cuando sea factible.

Basándonos en nuestra experiencia, el abordaje actual periprocedimiento de los pacientes con FA que requieren un procedimiento invasivo en el Departamento de Trombosis de la Clínica Mayo comienza evaluando si la suspensión del anticoagulante es necesaria para el procedimiento propuesto. Hay muchos procedimientos que pueden realizarse de forma segura sin interrumpir la warfarina. Estos incluyen la endoscopia diagnóstica, biopsias menores y procedimientos dentales u oftalmológicos. Si existe alguna duda sobre esta cuestión, estos temas deben discutirse con el encargado del procedimiento. Si se considera necesario interrumpir la terapia con warfarina, el siguiente paso es evaluar la propensión de la persona a los eventos tromboembólicos. En general, los pacientes con FA y

un ACV previo, AIT o embolia arterial periférica, trombo intracardiaco conocido, prótesis valvulares mecánicas o puntaje CHADS2 muy alto (4 o más) se consideran de alto riesgo, mientras que los pacientes sin estas variables se consideran de bajo riesgo. Los pacientes considerados de riesgo no alto para ACV son abordados en forma conservadora con sólo suspensión de warfarina 5 días antes de la cirugía y reinicio con dosis habitual diaria sin carga después de la intervención. En los pacientes considerados en riesgo de ACV alto, la warfarina se suspende cinco días antes de la cirugía y se considera la elegibilidad para HBPM. Estos pacientes de alto riesgo son candidatos potenciales a HBPM ambulatoria, si la depuración de creatinina es superior a 30 ml/minuto. Para los pacientes con HBPM de puente, se requiere evitar el efecto residual de heparina en el momento de la cirugía administrando la última inyección de HBPM por vía subcutánea 24 horas antes del procedimiento (50% de la dosis calculada una vez al día). Para pacientes de muy alto riesgo, con función renal limitada definida como una depuración de creatinina < 30 ml/min, se considera la hospitalización para administrar HNF intravenosa. El manejo periprocedimiento preoperatorio es relativamente sencillo. La anticoagulación

posoperatoria requiere decisiones complejas por varias razones. En primer lugar, un reinicio agresivo de la anticoagulación puede precipitar una hemorragia importante, sobre todo si el procedimiento quirúrgico conlleva un riesgo intrínseco de hemorragia. Por ese motivo, abogamos por la anticoagulación posoperatoria realizada con precaución y conservadora para la mayoría de los pacientes. En segundo lugar, la inflamación y el daño tisular relacionado con la cirugía puede estar asociado con una mayor propensión a la trombosis. Por lo tanto, la decisión de la anticoagulación posoperatoria es similar a caminar por la cuerda floja entre la hemorragia y la trombosis. En pacientes de alto riesgo, si la heparina se reinicia después de la cirugía, abogamos para retrasar las dosis terapéuticas de HBPM o HNF durante al menos 48 horas. Particularmente para los pacientes con FA como la única indicación para la terapia anticoagulante, el riesgo de hemorragia grave posoperatoria es muy superior al riesgo de TE. Considerando que el reinicio de warfarina tarda aproximadamente 5 días antes de llegar a un estado de anticoagulación estacionario, esta droga puede iniciarse tan pronto como el paciente es capaz de recibir medicamentos por vía oral. Para cuando el RIN llegue a niveles terapéuticos, la hemostasia debe estar bien asegurada. La warfarina y el tratamiento con heparina se superponen típicamente durante al menos cinco días y hasta que el RIN supera el límite inferior del rango terapéutico durante al menos 24 horas. El tratamiento con clopidogrel debe interrumpirse 5 días antes de la cirugía y se reinicia una vez conseguida la hemostasia. La terapia con aspirina a menudo se puede continuar durante

todo el curso del procedimiento sin interrupción. La única excepción a esta regla podrían ser los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos complejos.

Aunque un algoritmo (Figura 1) puede ser útil para la toma de decisiones de carácter general en pacientes con FA, la aproximación final debe ser individualizada. Las modificaciones pueden hacerse de acuerdo con la hemorragia estimada y el riesgo tromboembólico. Los procedimientos que deben dar lugar a una mayor conciencia de sangrado incluyen la cirugía a corazón abierto, cirugía vascular abdominal, neurocirugía, cirugía mayor por cáncer y los procedimientos urológicos.<sup>14</sup> Además, se observaron hemorragias importantes con anticoagulación agresiva en cirugías de próstata y biopsias de riñón, marcapasos o un implante de desfibrilador, y la resección de pólipos colónicos, especialmente pólipos sésiles de más de 2 cm de diámetro.<sup>9,28,29</sup> Douketis y col. sugirieron evitar el reinicio de las HBPM en puente después de un procedimiento en pacientes con un riesgo elevado de hemorragia.<sup>13</sup> Si la HBPM es utilizada por más de cinco días, debe garantizarse el seguimiento del recuento de plaquetas para la trombocitopenia inducida por heparina.<sup>12</sup> Estas recomendaciones generales siguen las actuales directrices basadas en la evidencia (8ª edición) del *American College of Chest Physicians*.<sup>10</sup> Siempre que sea posible, estas directrices deben ser seguidas. En algunas circunstancias, es necesario desviarse de las normas. En estas situaciones, es importante incluir una lista de las variables clínicas que justifican las desviaciones de referencia actuales y futuras. Cada paciente es único y requiere atención y toma de decisiones individualizada. Las directrices son un recurso muy útil y complementario para orientar el "arte de la medicina".

## Agenda de investigación

### **Nuevos anticoagulantes**

A los efectos del manejo periprocedimiento, el anticoagulante ideal sería aquel que simplemente se suspende inmediatamente antes de un procedimiento invasivo y se reinicia inmediatamente después. El nuevo inhibidor de la trombina oral dabigatrán puede ser útil para este propósito. El dabigatrán demostró recientemente ser al menos tan eficaz y seguro como la warfarina en pacientes con FA.<sup>7</sup> El dabigatrán tiene una vida media de 12 a 17 horas, y por lo tanto, tendría que ser suspendido de 4 a 5 vidas medias antes de la cirugía.<sup>21</sup> La reanudación posoperatoria es probable que deba seguir las mismas precauciones que la terapia con heparina. El rivaroxaban y el apixaban, nuevos inhibidores orales directos del factor Xa, pueden tener las mismas ventajas.<sup>30-32</sup> Serán necesarios futuros ensayos aleatorizados para evaluar tanto la seguridad como la eficacia de estos nuevos agentes durante el período perioperatorio antes de que pueda proporcionarse cualquier recomendación. Actualmente, ninguno de estos agentes está aprobado por la FDA en los Estados Unidos.

### **Nuevos predictores de complicaciones tromboembólicas en pacientes con FA**

Las estrategias para un abordaje eficaz de los pacientes con FA requieren herramientas capaces de identificar a aquellos que tienen mayor riesgo tanto de eventos tromboembólicos como de hemorragia. La capacidad para discriminar pacientes de alto riesgo de pacientes de bajo riesgo (tanto para hemorragia como para trombosis) sería muy útil clínicamente para guiar el uso de la terapia de

anticoagulación. Las herramientas de precisión ideal serían las que identifiquen pacientes en ambos extremos de este espectro hemostático.

Los intentos anteriores de desarrollar herramientas para identificar pacientes con FA y una propensión a la trombosis son limitados por el diseño de los ensayos. La mayoría de los algoritmos clínicos se derivaron de cohortes de estudio de pacientes con FA y ACV, sin definir el mecanismo subyacente. A pesar de que la FA es un factor conocido de riesgo de ACV, no todos los ACV en pacientes con FA son el resultado de una embolia de trombos provenientes de la orejuela de la aurícula izquierda. De hecho, casi la mitad de los ACV que se producen en pacientes con FA se deben a mecanismos no cardioembólicos. Estos incluyen la enfermedad carotídea extracraneal o intracraneal, de pequeños vasos o lagunar, trombosis del seno venoso, o mecanismos hemorrágicos. Para que sean útiles en orientar el tratamiento anticoagulante en pacientes con FA, las herramientas clínicas deben ser capaces de discriminar entre los mecanismos de ictus cardioembólico y no cardioembólico. Para confirmar una fuente cardioembólica de ictus en la FA es imprescindible identificar trombos en el apéndice de la aurícula izquierda por ecocardiografía transesofágica y excluir otros posibles mecanismos. Recientemente, identificamos las variables clínicas y ecocardiográficas predictivas de trombosis en el apéndice auricular izquierdo en pacientes con FA.

Utilizando estas variables clínicas, elaboramos un nuevo sistema de puntuación que podría mejorar la estratificación del riesgo para eventos cardioembólicos en la FA no valvular. El análisis multivariado indicó que la insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, antecedentes de ACV/AIT, la duración de la FA, tipo permanente de la FA, y la presencia de ecos de contraste espontáneo es predictora independiente de la presencia de trombos en la orejuela de la aurícula izquierda. Sobre la base de este análisis se construyó un nuevo sistema de puntuación de riesgo. Este nuevo sistema tuvo un mayor poder de discriminación, medido por el índice C, en comparación con el modelo CHADS2 (0.90, IC 95% 0.87-0.93 contra 0.71, IC 95% 0.66-0.76), respectivamente, para detectar la presencia de trombos en el apéndice auricular izquierdo.<sup>33</sup> Este estudio también determinó que los pacientes con trombos en la orejuela de la aurícula izquierda que se presentan con manifestaciones clínicas de TE tenían aurículas izquierdas más pequeñas y mejor fracción de eyección en comparación con los casos asintomáticos. Se puede imaginar una situación en que estos pacientes tienen un espacio auricular más pequeño para el anclaje del trombo y una "función de bomba" del ventrículo izquierdo que crea condiciones más favorables para la embolización. La utilidad de este nuevo sistema de puntuación de riesgo de ACV y mediciones ecocardiográficas en la selección de los pacientes con FA que se beneficiarían de la terapia anticoagulante de puente debe ser todavía determinada.

En resumen, la FA se asocia con un aumento del riesgo de ACV. Para muchos pacientes con FA, la anticoagulación con warfarina está indicada y reduce considerablemente el riesgo de ACV. Sin embargo, estos pacientes con FA pueden requerir la interrupción temporal de la warfarina para un procedimiento invasivo. El enfoque general de estos pacientes debe equilibrar el riesgo de TE contra el riesgo de hemorragia del procedimiento. El control del paciente debe ser individualizado y equilibrado tanto por el riesgo específico de TE del paciente como por el riesgo específico de hemorragia del procedimiento cuando se hacen estas recomendaciones.

## Recomendación de los autores

Para los pacientes anticoagulados con FA no valvular, considerar la anticoagulación con HBPM como terapia

puente como único tratamiento para aquellos con riesgo mayor de TE (TE previo o puntuación de CHADS2 de 4 o más).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.siicsalud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

### Bibliografía

- Lloyd-Jones D, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 Update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2009.
- Lavados PM, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol* 6(4):362-72, 2007.
- Petty GW, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 31(5):1062-8, 2000.
- Chugh SS, et al. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 2001. 37(2): p. 371-8, .
- Benjamin EJ, et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 92(4):835-41, 1995.
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 154(13):1449-57, 1994.
- Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361(12):1139-51, 2009.
- Hasselblad V. Bridge trial. *National Heart, Lung and Blood Institute*, 2008.
- Douketis JD. Perioperative management of warfarin therapy: to bridge or not to bridge, that is the question. *Mayo Clin Proc* 83(6):628-9, 2008.
- Douketis JD, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133(6 Suppl):299S-339S, 2008.
- Kovacs MJ, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 110(12):1658-63, 2004.
- Jaffer AK, et al. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis* 20(1):11-6, 2005.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 164(12):1319-26, 2004.
- Wysokinski WE, et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 83(6):639-45, 2008.
- Spyropoulos AC, et al. Costs and clinical outcomes associated with low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long-term oral anticoagulant therapy. *Chest* 125(5):1642-50, 2004.
- Pengo V, et al. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 119(22):2920-7, 2009.
- Spyropoulos AC, et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 4(6):1246-52, 2006.
- Vink R, et al. Risk of thromboembolism and bleeding after general surgery in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 96(6):822-4, 2005.
- Bui HT, et al. Comparison of safety of subcutaneous enoxaparin as outpatient anticoagulation bridging therapy in patients with a mechanical heart valve versus patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 104(10):1429-33, 2009.
- Baker RI, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 181(9):492-7, 2004.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 3(4):692-4, 2005.
- Rivas-Gandara N, et al. Enoxaparin as bridging anticoagulant treatment in cardiac surgery. *Heart* 94(2):205-10, 2008.
- Tafur A, et al. Three month cumulative incidence of thromboembolism and bleeding after periprocedural anticoagulation management of patients with active cancer. *Blood* 114(22):491, 2009.
- Gage BF, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 110(16):2287-92, 2004.
- Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 5(11):2211-8, 2007.
- O'Donnell MJ, et al. Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med* 146(3):184-7, 2007.
- Douketis JD, et al. Bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulant effect prior to surgery. *Thromb Haemost* 94(3):528-31, 2005.
- García DA, Spyropoulos AC. Update in the treatment of venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med* 29(1):40-6, 2008.
- Cheng M, et al. Perioperative anticoagulation for patients with mechanic heart valve(s) undertaking pacemaker implantation. *Europace* 11(9):1183-7, 2009.
- Kubitza D, et al. Rivaroxaban (BAY 59-7939) — an oral, direct factor Xa inhibitor — has no clinically relevant interaction with naproxen. *Br J Clin Pharmacol* 63(4):469-76, 2007.
- Kubitza D, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor — are not affected by aspirin. *J Clin Pharmacol* 46(9):981-90, 2006.
- Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: an oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 65(16):1520-9, 2008.
- Wysokinski W, et al. Predicting left atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am Heart J* (in press).

# Determinación de la tiopurina metiltransferasa para ajustar la dosis de azatioprina o mercaptopurina

## *Monitoring thiopurine methyltransferase activity to adjust dosages of azathioprine or mercaptopurine*

Javier P. Gisbert

Médico Adjunto de Aparato Digestivo, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

### Abstract

*Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity monitoring has been used to identify those patients treated with azathioprine and mercaptopurine having a higher risk of myelotoxicity. A trimodal distribution of inheritance of TPMT activity has been described, with most of the patients (about 90%) being of the wild type, approximately 10% being heterozygous, and less than 0.5% being homozygous deficient. Several studies have demonstrated a high concordance between genotype and phenotype classification of TPMT activity. A high correlation between the low TPMT activity genotype/phenotype classification and the risk of myelotoxicity has been reported. High activity homozygous patients (with normal TPMT activity) should receive an effective (high) dose; homozygous patients (with low TPMT activity) should not receive azathioprine, although sometimes a very low dose (10%-15% of standard dose) could be administered. In summary, TPMT activity monitoring may be considered an encouraging strategy to choose, in a more individualized and safer way, the thiopurine dose. However, TPMT deficiency phenotype or genotype explains a variable proportion of myelotoxicity cases, but in no way explains all episodes of bone marrow suppression. Therefore, systematic blood controls should be done in azathioprine-treated patients despite TPMT phenotype/genotype being normal.*

**Key words:** Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, azathioprine, mercaptopurine, thiopurine methyltransferase, TPMT



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

### Introducción

La azatioprina (AZA) y su metabolito mercaptopurina (MP) son análogos de las purinas con actividad inmunodepresora que se utilizan para el tratamiento de diversos procesos patógenos, entre los que se encuentra la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica.<sup>1,2</sup> La AZA se convierte en MP, que puede ser metabolizada mediante metilación a través de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), oxidada gracias a la xantina oxidasa a ácido tiourico, o catabolizada hacia nucleótidos de la 6-tioguanina (6-TGN) a través de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa.

La dosis de AZA y MP se ajusta habitualmente en función del peso del paciente, con lo que se pretende alcan-

### Resumen

La monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) se emplea 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.

**Palabras clave:** enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, azatioprina, mercaptopurina, tiopurina metiltransferasa

zar la mayor eficacia terapéutica y al mismo tiempo reducir la incidencia de efectos adversos, aunque esto no siempre se consigue. Se sugirieron diversas estrategias para monitorizar de forma individualizada y de modo más fiable la dosis de AZA/MP con la intención de identificar a los pacientes con riesgo de toxicidad por estos fármacos.<sup>3-11</sup> Entre estas estrategias se encuentra la determinación de los cambios en el volumen corpuscular medio, la confirmación de la inducción de una determinada leucopenia, la cuantificación de los 6-TGN y la monitorización de la actividad de la TPMT, habiéndose descrito esta última opción como la más prometedora.<sup>3-11</sup> La actividad de la enzima TPMT parece ser el factor más importante en la regulación de las concentraciones de los 6-TGN. Así, en los pacientes con baja actividad de la TPMT se observan elevadas concentraciones de estos metabolitos, mientras que en aquellos con alta actividad enzimática las concentraciones de los 6-TGN son bajas,<sup>3-32</sup> aunque no todos los estudios pudieron demostrar esta correlación inversa.<sup>12,14,30,32-39</sup> A continuación se revisará, por tanto, el pa-

Recepción: 22/2/2010 - Aprobación: 14/8/2010

Primera edición, www.siiic.com: 3/11/2010

Enviar correspondencia a: Javier P. Gisbert, Hospital Universitario de la Princesa, 28669, Boadilla del Monte, España  
gisbert@meditex.es

pel que desempeña la determinación de la actividad de la TPMT en la terapia individualizada con AZA o MP.

### Distribución de la actividad de la TPMT en la población general

La farmacocinética de la AZA está sujeta a una importante variabilidad interindividual que se debe en gran parte a un significativo polimorfismo genético de la TPMT; se describieron dos alelos que codifican dos variantes enzimáticas, una de alta actividad y otra de baja actividad.<sup>40</sup> De este modo, desde el punto de vista genotípico, hace ya más de dos décadas que Weinshilboum y Sladek<sup>41</sup> estudiaron una muestra aleatoria de población de aproximadamente 300 individuos y establecieron el siguiente modelo de distribución trimodal: el 88.6% eran homocigotos para el alelo de alta actividad (TPMT<sup>HH</sup>), el 11.1% eran heterocigotos (TPMT<sup>HL</sup>) y tan sólo el 0.3% eran homocigotos para el alelo de baja actividad (TPMT<sup>LL</sup>).

Posteriormente, otros autores cuantificaron la actividad de esta enzima en función del genotipo del paciente<sup>42,43</sup> y encontraron los siguientes valores: sujetos homocigotos para el alelo de alta actividad (niveles altos, más de 13.8 U/ml hematíes), sujetos heterocigotos (niveles intermedios, entre 5 y 13.7 U/ml), y sujetos homocigotos para el alelo de baja actividad (niveles bajos, menos de 5 U/ml). Recientemente estudiamos la actividad de la TPMT en un grupo muy numeroso de pacientes españoles con EII.<sup>44,45</sup> Así, incluimos 7 046 pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o colitis indeterminada, y la distribución de la actividad de la TPMT encontrada fue la siguiente: niveles bajos (< 5 U/ml) en el 0.5% de los casos, niveles intermedios en el 11.1% y niveles altos en el 88.4% de los casos.

### Genotipo y actividad de la TPMT

Existen dos estrategias para identificar a los pacientes con deficiencia de TPMT: la medición de la actividad de esta enzima en los eritrocitos (es decir, el fenotipo) y la determinación de las diversas mutaciones presentes en el ADN celular (esto es, el genotipo). Diversos autores detectaron la presencia de mutaciones de la TPMT mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y digestión con enzimas de restricción,<sup>12,46-59</sup> y algunos de ellos demostraron una correlación evidente entre dichas mutaciones y el riesgo de sufrir mielotoxicidad.<sup>12,46-50</sup> Numerosos estudios demostraron que existe una elevada concordancia entre la clasificación genotípica y fenotípica de la actividad de la TPMT, tan alta como del 97% al 98%,<sup>47,60,61</sup> o incluso del 100%,<sup>50</sup> en algunos casos, aunque otros autores comprobaron que estos resultados favorables sólo se observan en los pacientes homocigotos para el alelo de baja actividad de la TPMT, pero no en los heterocigotos.<sup>43</sup>

### Consecuencias de la determinación del fenotipo y del genotipo de la TPMT

Una ventaja teórica de la determinación del fenotipo es que éste podría traducir con más fidelidad la actividad real de la enzima, pues la manifestación fenotípica de un determinado genotipo no es siempre la misma sino que puede depender de diferentes variables como la edad, el sexo, la dieta, la presencia de insuficiencia renal o el tratamiento con algunos fármacos.<sup>3,62-71</sup> Así, por ejemplo, diversos tratamientos farmacológicos, algunos de ellos de uso frecuente en la EII, podrían incrementar la actividad de la TPMT.<sup>14,72-74</sup> Además, la determinación del genotipo

permite únicamente clasificar los pacientes, como hemos visto, en tres grandes grupos (homocigotos TPMT<sup>HH</sup>, heterocigotos TPMT<sup>HL</sup> y homocigotos TPMT<sup>LL</sup>), mientras que la cuantificación de la actividad enzimática podría permitir, en teoría, la individualización de la dosis de AZA/MP en cada paciente, incluso en aquellos con genotipo "normal" (homocigotos de alta actividad);<sup>75</sup> en este último grupo existe una notable variabilidad interindividual en la actividad de la TPMT y es posible que ello implique la necesidad de administrar dosis distintas de fármacos inmunodepresores. Por su parte, la determinación del genotipo de la TPMT tiene una serie de ventajas, como su sencillez (la automatización progresiva del diagnóstico molecular es ya una realidad), su rapidez (los resultados se obtienen en unas pocas horas) y el precio relativamente bajo de la técnica.<sup>46,53,76</sup> Además, puesto que el genotipo no varía en un determinado paciente, sólo necesita ser establecido una única vez. Finalmente, la medición de la actividad eritrocitaria de la TPMT (el fenotipo) puede presentar artefactos si el paciente recibió una transfusión de hematíes en las últimas semanas.<sup>77,78</sup>

### Actividad de la TPMT y riesgo de mielotoxicidad debida a AZA/MP

La leucopenia "crónica" es el efecto adverso más frecuentemente producido por la AZA y la MP, alteración analítica que aparece entre el 5% y el 25% de los pacientes que reciben este tratamiento.<sup>13,79-81</sup> Más raramente, la mielotoxicidad aparece como una forma más aguda y grave, generalmente de pancitopenia.<sup>13,82,83</sup>

Diversos estudios pusieron de manifiesto una correlación entre el fenotipo o el genotipo de la TPMT y el riesgo de mielotoxicidad.<sup>11-13,27,28,39,42,43,48-50,64,65,76,84-91</sup> De este modo, los pacientes homocigotos para el alelo de baja actividad de la TPMT tienen un riesgo aumentado de sufrir mielotoxicidad grave debido al exceso de acumulación de 6-TGN, consecuencia de que una cantidad mayor de MP es metabolizada por la ruta enzimática de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa.<sup>42,63</sup> Por ejemplo, Colombel y col.<sup>64</sup> estudiaron un grupo de pacientes con enfermedad de Crohn que habían sufrido mielosupresión mientras recibían tratamiento con AZA o MP y encontraron que el 27% de ellos tenía un genotipo de TPMT asociado con una deficiencia enzimática. En otro estudio, de los 23 pacientes que habían sufrido toxicidad medular mientras recibían tratamiento con AZA o MP, seis tenían deficiencia completa de TPMT, y nueve, deficiencia parcial.<sup>43</sup> Dicho de otro modo, la probabilidad de padecer una deficiencia completa de TPMT o de ser heterocigoto para esta enzima es más de seis veces mayor entre los pacientes que han sufrido un episodio de mielosupresión en comparación con aquellos que han tolerado el tratamiento con AZA/MP sin problemas.<sup>43</sup> Otros autores describieron incidencias de mielotoxicidad de hasta el 100% en los sujetos homocigotos para el alelo de baja actividad, pero de tan sólo el 7% en aquellos con actividad enzimática normal.<sup>50</sup>

No obstante, no todos los estudios coinciden en demostrar una estrecha correlación entre actividad de TPMT y riesgo de mielotoxicidad.<sup>38,90,92-94</sup> Así, recientemente evaluamos en nuestro medio si existía dicha correlación en los pacientes con EII tratados con AZA/MP.<sup>95</sup> No detectamos ningún paciente con niveles bajos (< 5 U/ml) de TPMT, el 9% tuvo niveles intermedios y en el 91% se hallaron niveles elevados. Se describieron efectos adversos en 13 de los 97 (13%) pacientes que recibían AZA/MP (neutropenia, 1%; pancitopenia, 3%). Ninguno de los

pacientes con efectos adversos tuvo niveles de TPMT anormalmente bajos (< 5 U/ml), ni siquiera intermedios (entre 5 y 13.7 U/ml). No se hallaron diferencias al comparar los valores medios de TPMT entre los pacientes que sufrieron o no efectos secundarios, tanto en general como al considerar la mielotoxicidad en concreto. En un estudio posterior, evaluamos prospectivamente si la elección de la dosis de AZA/MP basada en la actividad de la TPMT era capaz de prevenir la aparición de mielotoxicidad en 131 pacientes con EII.<sup>96</sup> En coincidencia con nuestra experiencia previa, ningún paciente tuvo una actividad baja (< 5 U/ml) de TPMT. Entre los cuatro pacientes que presentaron efectos adversos hematológicos, uno tenía actividad de TPMT intermedia, mientras que tres tenían, incluso, niveles de actividad elevada.<sup>96</sup> En resumen, en los mencionados estudios no pudimos confirmar la utilidad de la determinación de la actividad de la TPMT para identificar los pacientes con EII y riesgo de mielotoxicidad debida a AZA/MP, lo que subraya la recomendación, como insistiremos más adelante, de efectuar controles analíticos periódicos a pesar de que dicha actividad enzimática sea normal.

El grado de déficit de actividad de la TPMT parece guardar relación con el tiempo transcurrido entre la administración del tratamiento con AZA/MP y la aparición de los efectos adversos hematológicos. Así, se describió que este período de latencia es corto (de aproximadamente 1.5 meses) en los pacientes homocigotos para el alelo de baja actividad, mientras que sería algo más prolongado en los heterocigotos y más aun en los homocigotos para el alelo de alta actividad.<sup>13,64</sup> De estos datos se deduce que la neutropenia que aparece precozmente tras haber comenzado el tratamiento, y que previamente era considerada como un efecto adverso de tipo idiosincrásico, es debida en muchos de los casos al déficit –fundamentalmente al déficit absoluto– de actividad de la TPMP. Por otra parte, la toxicidad medular tardía que aparece en los pacientes tratados con AZA/MP está relacionada posiblemente con otros factores distintos de la deficiencia de TPMT.

### Cómo ajustar la dosis de AZA/MP en función de la actividad de la TPMT

Se sugirió que, de acuerdo con la actividad de la TPMT, se podría actuar básicamente de tres formas. 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; por ejemplo, en el caso de la EII, entre 2 y 3 mg/kg/día de AZA, y aproximadamente 1.5 mg/kg/día de MP.<sup>97</sup> En aquellos pacientes con genotipo heterocigoto o con actividad intermedia de la TPMT se podría reducir empíricamente la dosis inicial hasta aproximadamente el 50%, puesto que algunos estudios demostraron mayor riesgo de sufrir mielotoxicidad,<sup>98</sup> si bien esta recomendación no está en absoluto establecida. Finalmente, ante un paciente con un genotipo o fenotipo homocigoto de baja actividad de la TPMT se debería contraindicar el empleo de AZA y MP<sup>64,76</sup> o, en todo caso, sería obligado administrar dosis muy reducidas de estos fármacos (por ejemplo, un 10%-15% de la dosis estándar).<sup>43,50,63,97,99,100</sup> En este sentido, algunos autores demostraron que a pesar de existir una deficiencia completa de TPMT es posible administrar finalmente tratamiento con AZA/MP, en dosis mínimas y bajo un estricto control clínico y analítico.<sup>43,101</sup>

### Interacción entre diversos fármacos y la actividad de la TPMT

Se describió que el propio tratamiento con AZA podría incrementar la actividad de la TPMT. No obstante, los investigadores que describieron la mencionada correlación entre tratamiento con AZA y niveles de TPMT lo hicieron fundamentalmente en pacientes con trasplante renal<sup>65,102,103</sup> o leucemia,<sup>67,68</sup> situaciones en las que se administra tratamiento concomitante con otros fármacos que podrían ser realmente los responsables de la inducción de la TPMT. Además, recientemente se demostró que la uremia en los pacientes sometidos a trasplante renal constituye un importante inductor de la actividad de la TPMT.<sup>102</sup> Hasta el momento, únicamente un estudio evaluó la inducción de la actividad de la TPMT en controles sanos tras la administración de MP, sin poder demostrar efecto alguno.<sup>104</sup> Por último, diversos estudios farmacológicos realizados tanto *in vitro* como *in vivo* pusieron de manifiesto una inhibición de esta enzima y un incremento en los 6-TGN debidos al tratamiento con sulfasalazina o 5-aminosalicilatos, medicamentos de uso frecuente en la EII.<sup>14,72-74,105-109</sup> Sin embargo, en nuestra experiencia, los diversos fármacos empleados en el tratamiento de la EII, como los 5-aminosalicilatos o la AZA/MP, no parecen modificar de forma clínicamente relevante dicha actividad enzimática, al inducir únicamente cambios mínimos,<sup>98</sup> en coincidencia con los hallazgos descritos por otros autores, tanto *in vitro*<sup>110</sup> como *in vivo*.<sup>12,21,30,38,44,74,95,107,108,111-116</sup>

### Utilidad del monitoreo de la TPMT

Los resultados obtenidos en nuestro medio plantean dudas sobre si realmente está indicada la monitorización sistemática de la actividad de la TPMT en todos los enfermos que vayan a recibir tratamiento con AZA o MP. Sin embargo, los resultados más alentadores de otros estudios, que demuestran que el conocimiento de la actividad de la TPMP permite predecir con notable fiabilidad la aparición de efectos adversos hematológicos graves, argumentan a favor de la determinación rutinaria del genotipo o fenotipo de esta enzima en los pacientes que van a recibir tratamiento con AZA o MP.<sup>42,50,53,97,117</sup> La decisión final dependerá en gran medida de la proporción de pacientes, no sólo homocigotos para el alelo de baja actividad (éstos representan habitualmente menos del 1% de la población) sino, y más importante, de la proporción de sujetos heterocigotos (ya que éstos constituyen aproximadamente el 10%, una cifra ya mucho más relevante).<sup>41</sup> No obstante, es evidente que se precisan más estudios, no sólo clínicos sino también de costo-beneficio, para aclarar definitivamente esta cuestión. Así, es posible que el estudio de la actividad de la TPMT en todos los pacientes sea rentable si tenemos en cuenta lo oneroso del tratamiento de los pacientes con mielotoxicidad grave inducida por AZA,<sup>49,76</sup> aunque algún estudio no sugiere que esto sea así.<sup>93</sup> Por otra parte, es necesario confirmar si la determinación de la actividad de la TPMT permite ajustar con más precisión la dosis eficaz de AZA no sólo en los pacientes con déficit enzimático sino en todos los casos, y evaluar el consiguiente ahorro económico de esta estrategia. Por último, como en cualquier decisión médica, es preciso tener presente no sólo los condicionantes económicos, sino también, y fundamentalmente, los éticos. De este modo, si es posible llevar a cabo una determinación analítica que permita evaluar los riesgos de la AZA, o incluso utilizar una dosis completa más precozmente, parecería

apropiado ofrecérsela al paciente, siempre que sus costos sean asumibles.

### La actividad de la TPMT y la necesidad de realizar controles analíticos rutinarios

Para responder a esta pregunta habría que plantearse en primer lugar si el déficit de TPMT es responsable de todos los casos de mielotoxicidad o, por el contrario, existen otros factores que pueden desencadenar esta complicación. Diversos estudios demostraron que el fenotipo

o el genotipo asociado con el déficit de TPMP explica un porcentaje variable de casos de mielotoxicidad, pero que en ningún caso llega siquiera a aproximarse al 100%.<sup>3-12,15-17,43,50,64,90,94</sup> Por tanto, se podría concluir que diversos factores—algunos conocidos, ambientales o farmacológicos, y otros aún no identificados— no relacionados con la actividad de la TPMP pueden ser responsables de la mielotoxicidad producida por la AZA, por lo que los controles analíticos periódicos deben seguir realizándose en estos pacientes a pesar de que la función de esta enzima sea rigurosamente normal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflicto de interés.*

#### Bibliografía

- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 25:401-415, 2002.
- Gisbert JP, Nino P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 28:228-238, 2008.
- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Individualized therapy with azathioprine or 6-mercaptopurine by monitoring thiopurine methyltransferase (TPMT) activity. *Rev Clin Esp* 202:555-562, 2002.
- Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 51:143-146, 2002.
- Dubinsky MC. Optimizing immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 5:506-511, 2003.
- Seidman EG. Clinical use and practical application of TPMT enzyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD. *Rev Gastroenterol Disord* 3(Suppl.1):S30-38, 2003.
- Sandborn WJ. Pharmacogenomics and IBD: TPMT and thiopurines. *Inflamm Bowel Dis* 10(Suppl.1):S35-37, 2004.
- Abera FN, Lichtenstein GR. Review article: monitoring of immunomodulators in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 21:307-319, 2005.
- Al Hadithy AF, De Boer NK, Derijks LJ, Escher JC, Mulder CJ, Brouwers JR. Thiopurines in inflammatory bowel disease: pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Dig Liver Dis* 37:282-297, 2005.
- Coulthard S, Hogarth L. The thiopurines: An update. *Invest New Drugs* 2005.
- Geary RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 20:1149-1157, 2005.
- Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnott D, Theoret Y, et al. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 118:705-713, 2000.
- Anstey A, Lennard L, Mayou SC, Kirby JD. Pancytopenia related to azathioprine—an enzyme deficiency caused by a common genetic polymorphism: a review. *J R Soc Med* 85:752-756, 1992.
- Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Pike MG, Mays DC, Tremaine WJ, et al. Measurement of thiopurine methyltransferase activity and azathioprine metabolites in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 49:665-670, 2001.
- Bloomfield RS, Onken JE. Mercaptopurine

- metabolite results in clinical gastroenterology practice. *Aliment Pharmacol Ther* 17:69-73, 2003.
- Ho GT, Lees C, Satsangi J. Pharmacogenetics and inflammatory bowel disease: progress and prospects. *Inflamm Bowel Dis* 10:148-158, 2004.
- Duley JA, Florin TH. Thiopurine therapies: problems, complexities, and progress with monitoring thioguanine nucleotides. *Ther Drug Monit* 27:647-654, 2005.
- Lennard L, Brown CB, Fox M, Maddocks JL. Azathioprine metabolism in kidney transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 18:693-700, 1984.
- Lennard L. Assay of 6-thioinosinic acid and 6-thioguanine nucleotides, active metabolites of 6-mercaptopurine, in human red blood cells. *J Chromatogr* 423:169-178, 1987.
- Lennard L, Lilleyman JS. Variable mercaptopurine metabolism and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 7:1816-1823, 1989.
- Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 39:401-406, 1996.
- Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 48:642-646, 2001.
- Lilleyman JS, Lennard L. Mercaptopurine metabolism and risk of relapse in childhood lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 343:1188-1190, 1994.
- Bergan S, Rugstad HE, Bentdal O, Sodal G, Hartmann A, Leivestad T, et al. Monitored high-dose azathioprine treatment reduces acute rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 66:334-339, 1998.
- Schutz E, Gummert J, Armstrong VW, Mohr FW, Oellerich M. Azathioprine pharmacogenetics: the relationship between 6-thioguanine nucleotides and thiopurine methyltransferase in patients after heart and kidney transplantation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 34:199-205, 1996.
- Decaux G, Prospert F, Horsmans Y, Desager JP. Relationship between red cell mean corpuscular volume and 6-thioguanine nucleotides in patients treated with azathioprine. *J Lab Clin Med* 135:256-262, 2000.
- Lennard L, Van Loon JA, Weinsilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 46:149-154, 1989.
- Sandborn WJ, Faubion WA. Clinical pharmacology of inflammatory bowel disease therapies. *Curr Gastroenterol Rep* 2:440-445, 2000.
- Denvieux T, Meyer G, Barham R, Matsutani M,

- Barry M, Bouliou R, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of erythrocyte thiopurine nucleotides and effect of thiopurine methyltransferase gene variants on these metabolites in patients receiving azathioprine/6-mercaptopurine therapy. *Clin Chem* 51:2074-2084, 2005.
- Hindorf U, Lyrenas E, Nilsson A, Schmiegelow K. Monitoring of long-term thiopurine therapy among adults with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 39:1105-1112, 2004.
- Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, Thompson RE, Bayless TM. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:410-417, 2004.
- Derijks LJ, Gillissen LP, Engels LG, Bos LP, Bus PJ, Lohman JJ, et al. Pharmacokinetics of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Ther Drug Monit* 26:311-318, 2004.
- Bergan S, Rugstad HE, Klemetsdal B, Giverhaug T, Bentdal O, Sodal G, et al. Possibilities for therapeutic drug monitoring of azathioprine: 6-thioguanine nucleotide concentrations and thiopurine methyltransferase activity in red blood cells. *Ther Drug Monit* 19:318-326, 1997.
- Belaiche J, Desager JP, Horsmans Y, Louis E. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolites in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 36:71-76, 2001.
- Paerregaard A, Schmiegelow K. Monitoring azathioprine metabolite levels and thiopurine methyltransferase (TPMT) activity in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 37:371-372, 2002.
- Gupta P, Gokhale R, Kirschner BS. 6-mercaptopurine metabolite levels in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33:450-454, 2001.
- Pettersson B, Almer S, Albertioni F, Soderhall S, Peterson C. Differences between children and adults in thiopurine methyltransferase activity and metabolite formation during thiopurine therapy: possible role of concomitant methotrexate. *Ther Drug Monit* 24:351-358, 2002.
- Reuther LO, Sonne J, Larsen NE, Larsen B, Christensen S, Rasmussen SN, et al. Pharmacological monitoring of azathioprine therapy. *Scand J Gastroenterol* 38:972-977, 2003.
- Ansari A, Hassan C, Duley J, Marinaki A, Shobowale-Bakre EM, Seed P, et al. Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 16:1743-1750, 2002.
- Lennard L. Therapeutic drug monitoring of antimetabolic cytotoxic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 47:131-143, 1999.



# Algoritmo de tratamiento de la cetoacidosis diabética en pediatría

## Treatment algorithm of diabetic ketoacidosis in pediatric patients

Jesús Javier Martínez García

Profesor de Bioestadística, Facultad de Medicina, Hospital General Regional No 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Sinaloa, México

### Abstract

Diabetic ketoacidosis (DKA) is the most important complication of diabetes mellitus. Medical history and physical examination are the cornerstones for DKA diagnosis, since they generally allow the physician to discover the precipitating factors and to determine the degree of patient dehydration. Laboratory work-up is very useful to monitor hyperglycemia, acid-base status and electrolytic imbalance at baseline. The goal of the first hour of treatment is fluid administration, generally of intravenous crystalloids, with reassessment of hydration status and potassium levels before starting insulin treatment, which should be initiated at the second hour. Blood glucose and electrolyte serum level monitoring is essential for a successful treatment of DKA, mainly to avoid cerebral edema, which is the most serious complication of DKA. Fortunately such complication is rare. One of the risk factors associated to cerebral edema is the use of inadequate treatment or the use of some therapies that have been proposed which results are unclear.

**Key words:** diabetic ketoacidosis, treatment, cerebral edema, pediatric patients



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

### Resumen

La cetoacidosis diabética (CAD) es la complicación más importante de la diabetes mellitus. La piedra angular para el diagnóstico de la CAD son la historia clínica y la exploración física, en ellas generalmente encontramos los factores precipitantes y podemos clasificar el estado de hidratación del paciente. Los estudios de laboratorio son de gran utilidad para monitorizar la hiperglucemia, el estado ácido-base y el desequilibrio electrolítico inicial. La terapia inicial durante la primera hora es administración de líquidos intravenosos, generalmente cristaloides, con revaloraciones del estado de hidratación y de los niveles séricos de potasio antes de comenzar el tratamiento con insulina, que debe hacerse en la segunda hora. El monitoreo de la glucemia y de los electrolitos séricos es la base para un tratamiento exitoso en la CAD, sobre todo para evitar el edema cerebral, que es la complicación más seria. Afortunadamente, dicha complicación es rara y uno de los factores de riesgo asociados es el tratamiento inadecuado; si bien se han propuesto otros factores de riesgo, no están totalmente identificados.

**Palabras clave:** cetoacidosis diabética, tratamiento, edema cerebral, pacientes pediátricos

### Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es una urgencia metabólica que resulta de una deficiencia relativa o absoluta de insulina circulante. Se caracteriza por la presencia de hiperglucemia ( $> 200$  mg/dl), acidosis metabólica (pH sérico  $< 7.3$ , bicarbonato  $< 15$  mEq/l), cetonemia, cetonuria e incremento del anión gap.<sup>1,2</sup>

Existe una amplia variación geográfica en la frecuencia de CAD al inicio de la diabetes mellitus tipo 1 (DBT1). La frecuencia es aproximadamente del 15% al 70% en Europa y Norteamérica. La CAD se presenta con mayor frecuencia en menores de 5 años de edad y en hijos de familias que no pueden tener acceso rápido a los servicios de asistencia médica.<sup>3,4</sup>

El riesgo de CAD en niños con diagnóstico ya establecido de DBT1 es de 1% a 10% por paciente por año y el riesgo en niños se incrementa cuando se presentan algunas de las siguientes circunstancias: escaso control metabólico o episodios previos de CAD; niñas púberes o

adolescentes; trastornos psiquiátricos, incluidos los de alimentación; inestabilidad familiar (abuso); omisión en la administración de insulina; limitaciones en la asistencia médica; tratamiento con bomba de insulina (por utilizar insulina de acción rápida).<sup>5,6</sup>

La mortalidad de la CAD en niños es baja, del 0.15% al 0.30%, pero cuando se complica con edema cerebral se incrementa, hay informes del 21% al 24%.

La frecuencia de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) en niños se incrementó considerablemente, sobre todo en niños mayores de 10 años con obesidad grave. La descompensación aguda por CAD en la DBT2 es aproximadamente del 5% al 25% al momento del diagnóstico y se presenta con mayor frecuencia en descendientes de afroamericanos y en menor frecuencia en hispanos.<sup>7-9</sup>

### Fisiopatología

La deficiencia absoluta de insulina puede ser consecuencia de una deficiencia en la producción de ésta por parte de las células beta del páncreas o por la omisión de la dosis a un paciente con diagnóstico de DBT1. La deficiencia relativa de insulina o el antagonismo en la acción se presenta por estrés fisiológico en pacientes sépticos o con trauma múltiple y es secundario a la liberación de hormonas contrarreguladoras, como catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona de crecimiento.<sup>10-12</sup>

Recepción: 8/12/2009 - Aprobación: 14/5/2010

Primera edición, www.siic.salud.com: 15/7/2010

Enviar correspondencia a: Jesús Javier Martínez García, Hospital General Regional No 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Sinaloa, México  
jjmtz64@hotmail.com

La combinación de bajos niveles séricos de insulina e incremento de la concentración de hormonas contrarreguladoras lleva a un estado acelerado de catabolismo con incremento en la producción de glucosa por el hígado y el riñón (vía glucogenólisis y gluconeogénesis). La hiperglucemia se presenta al existir limitación en la utilización periférica de la glucosa condicionando un estado de hiperosmolaridad. El incremento de cetonas en sangre y de acidosis metabólica es el resultado de lipólisis y cetogénesis. La hiperglucemia y la hipercetonemia llevan a diuresis osmótica y a deshidratación que con frecuencia se agrava por el vómito. Con estos cambios se incrementa la producción de hormonas de estrés, lo que condiciona mayor resistencia a la insulina y empeora la hiperglucemia y la hipercetonemia. Si el paciente no recibe tratamiento con rehidratación con líquidos e insulina exógena puede presentar un estado de choque hipotensivo con acidosis láctica grave secundaria a hipoxemia y a una mala perfusión de los tejidos<sup>13,14</sup> (Figura 1).

El estado hiperosmolar inducido por la deficiencia de insulina es causa de la mayoría de los trastornos fisiológicos observados en la CAD.<sup>14,15</sup> La osmolaridad sérica es calculada por la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad} = 2 (\text{Na}_{\text{mEq/L}}) + (\text{K}_{\text{mEq/L}}) + (\text{Glucosa}_{\text{mg/dl}}) / 18 + (\text{BUN}_{\text{mg/dl}}) / 2.8$$

Un niño con diagnóstico de CAD, con glucemia de 400 mg/dl por arriba del valor normal y con nitrógeno ureico sérico (BUN) de 15 mg/dl, la carga osmolar adicional es 22 y 5 mOsm/l, respectivamente, por lo tanto la combinación de hiperglucemia y aumento de los niveles de BUN son los principales factores bioquímicos del estado de hiperosmolaridad en la CAD.<sup>15,16</sup>

La pérdida inicial de líquidos atribuida a la diuresis osmótica secundaria a la hiperglucemia y a glucosuria es quizás el evento más deletéreo de la CAD. El niño con CAD que ingresa en sala de urgencias por lo general presenta una deshidratación del 10% y es secundaria a la diuresis osmótica. Cuando la pérdida de líquidos es muy importante la filtración glomerular disminuye en forma considerable y por lo tanto disminuye la excreción renal de glucosa, agravando la hiperglucemia.<sup>14-17</sup>

En la CAD la hiperosmolaridad se correlaciona mejor que otros parámetros de laboratorio con los niveles de depresión neurológica y con los cambios electroencefalográficos observados en estos pacientes.<sup>18,19</sup> Precisamente este punto es de vital importancia, sobre todo durante la corrección de la deshidratación, ya que un rápido descenso de la hiperosmolaridad podría contribuir a la aparición de edema cerebral, que es la complicación más temible y que contribuye al incremento en la morbilidad y mortalidad en niños diabéticos con CAD. Hoorn y col., observaron que el edema cerebral en niños con CAD se presentó a las 6.8 h de tratamiento al caer la osmolaridad efectiva de  $304 \pm 5$  a  $290 \pm 5$  mOsm/kg por el uso de soluciones isotónicas.<sup>20</sup>

$$\text{Na}_{\text{correctado}} = \text{Na}_{\text{sérico}} + [1.6 (\text{glucosa sérica} - 100) / 100]$$

La seudohiponatremia es frecuente en los niños con CAD y está condicionada por el desplazamiento del agua intracelular al compartimento extracelular (intravascular) secundario al aumento del gradiente osmótico por la

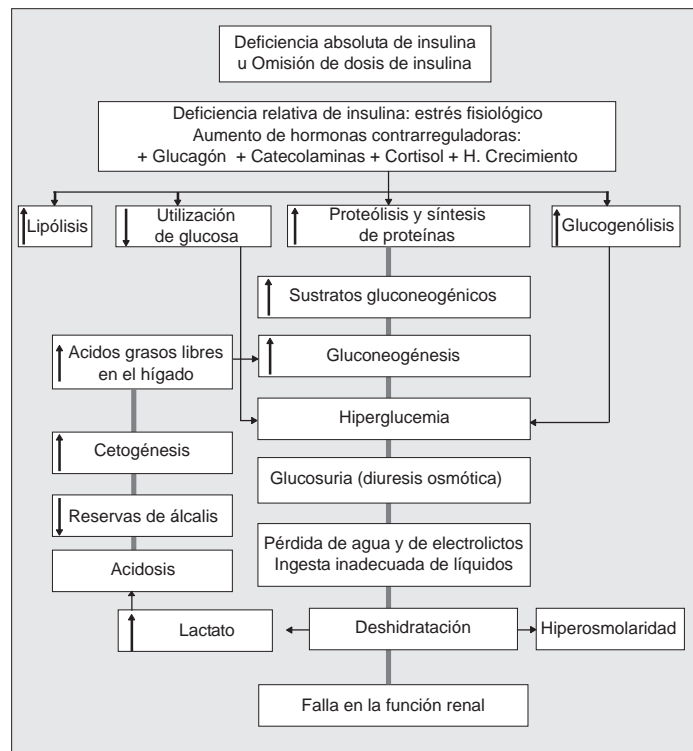


Figura 1. Fisiopatología de la CAD.

hiperglucemia, disminuyendo la concentración de solutos, incluido el sodio. La corrección clásica del sodio es agregar al sodio real 1.6 mEq/l por cada 100 mg/dl de glucosa por arriba de valor normal (100 mg/dl).<sup>21,22</sup>

La acidosis metabólica y la hiperosmolaridad condicionan que se presente una redistribución de potasio del compartimento intracelular al compartimento extracelular. La diuresis osmótica, por otra parte, contribuye a que en forma progresiva se pierdan las reservas corporales de potasio.<sup>23,24</sup> La mejor manera de evaluar el déficit de potasio intracelular es observar ondas U y las ondas T aplanadas en el electrocardiograma.<sup>19,25</sup>

La hipofosfatemia es frecuente observarla en las fases iniciales del tratamiento de la CAD y es secundaria a la diuresis osmótica. La disminución de 2,3-difosfoglicerato en los glóbulos rojos afecta la entrega celular de oxígeno al disminuir la presión parcial de oxígeno y condicionar hipoxemia.<sup>19,26</sup>

Otros iones que se ven afectados en la CAD son el calcio y el magnesio, la hipomagnesemia se observa con frecuencia en la fase inicial del tratamiento de la CAD y por lo general se debe a un tratamiento agresivo de la hipofosfatemia.<sup>19,26,27</sup>

### Manifestaciones clínicas

Deshidratación de grado variable según la evolución clínica, respiración rápida y profunda (respiración de Kussmaul), náuseas, vómitos y dolor abdominal que simula un cuadro de abdomen agudo. El niño puede cursar con deterioro progresivo del estado de conciencia si se presenta edema cerebral; la leucocitosis con neutrofilia y fiebre aparece solamente si existe infección agregada y en la mayoría de los casos elevación de amilasa sérica.<sup>14,23,28</sup>

### Clasificación de la CAD de acuerdo con la acidosis

*Leve:* pH en sangre venosa < 7.3 o bicarbonato < 15 mmol/l

*Moderada:* pH < 7.2, bicarbonato < 10 mmol/l

*Grave:* pH < 7.1, bicarbonato < 5 mmol/l.<sup>14,23,28</sup>

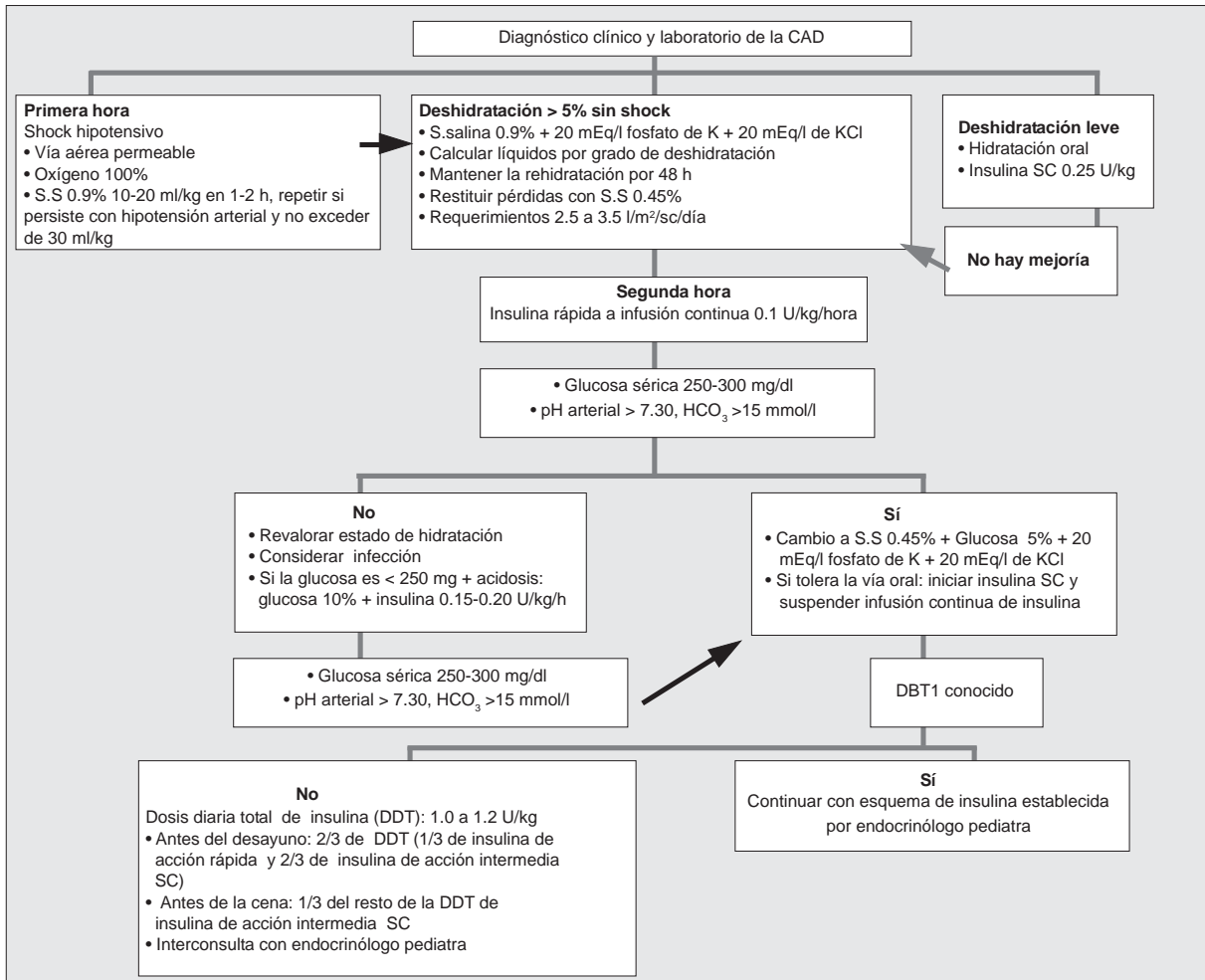


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de CAD.

El estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH) también puede presentarse en pacientes jóvenes con DBT2 y los criterios para EHH incluyen:

- hiperglucemia > 600 mg/dl
- pH arterial > 7.30
- bicarbonato sérico > 15 mmol/l
- ce-tonuria leve, cetonemia ausente o leve
- osmolaridad plasmática efectiva [ $OP_{ef} = 2(Na \text{ plasmático}) + (glucosa \text{ plasmática}/18)] > 320 \text{ mmol/l}$
- estupor o coma.<sup>29,30,31</sup>

## Tratamiento

El objetivo general del tratamiento es corregir las alteraciones hídricas y metabólicas (deshidratación, acidosis, hiperglucemia) con reevaluaciones clínicas frecuentes del paciente por las complicaciones que pueden presentarse durante la fase inicial del tratamiento de la CAD.

### Primera hora

#### Evaluación clínica y medidas generales

- Valorar la vía aérea, respiración, circulación y estado de conciencia (ABCD)
- En niños con puntaje de Glasgow  $\leq 8$  se debe realizar intubación endotraqueal para asegurar la vía aérea y evitar broncoaspiración
- Colocar sonda nasogástrica para vaciar el contenido gástrico y reducir el riesgo de broncoaspiración, sobre todo en pacientes inconscientes o con deterioro progresivo del estado de alerta.
- Evaluación del estado circulatorio: frecuencia cardíaca, presión arterial, turgencia de la piel, llenado capilar,

características de pulsos periféricos y centrales, perfusión cerebral con escala de Glasgow, perfusión renal con gasto urinario y oximetría de pulso.

- Administrar oxígeno si el paciente se encuentra en estado de choque con desaturación de oxígeno (< 95%)
- Muestras sanguíneas para laboratorio: glucosa, electrolitos, bicarbonato, lactato, BUN, creatinina, osmolaridad, pH, presión parcial de bióxido de carbono ( $pCO_2$ ), gases arteriales, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, calcio, calcio iónico, magnesio, fósforo, hemoglobina glucosilada y, si es posible, determinación de betahidroxibutirato, que es de gran ayuda para confirmar la cetoacidosis y como monitoreo para evaluar la respuesta al tratamiento.

- Examen de orina: cetonas
- Electrocardiograma: es de utilidad para valorar los niveles de potasio intracelular
- Si existe evidencia clínica de infección, tomar cultivos: sangre, orina, heridas, etc.
- Sonda vesical: generalmente no es necesaria, debe colocarse en pacientes inconscientes o en niños pequeños.
- Accesos venoso y arterial: mantener permeables dos accesos venosos, arterial sólo en pacientes en estado crítico
- Iniciar antibióticos ante la sospecha clínica de infección y después de la toma de muestras para cultivos.<sup>14,19,22,26,32</sup>

#### Evaluación clínica de la deshidratación y tratamiento con líquidos

**Objetivo.** Expandir con volumen el espacio intravascular, rehidratación, restitución de las pérdidas, restaurar el fil-

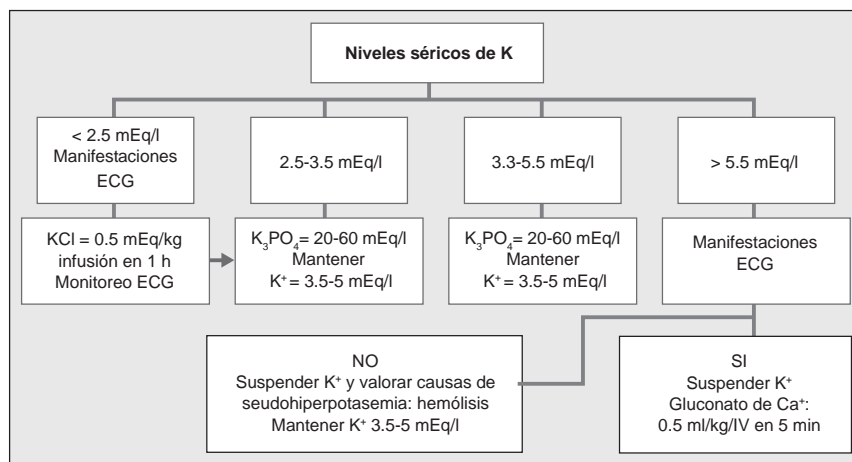


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de la hipocalemia en la cetoacidosis diabética.

trado glomerular para aumentar la excreción de glucosa, cetonas y evitar el edema cerebral

Deshidratación del 5%: disminución de la turgencia de la piel, mucosas secas, taquicardia

Deshidratación del 10%: además de lo anterior, llenado capilar > 3 segundos, ojos hundidos

Deshidratación > 10%: además de lo anterior, pulsos periféricos ausentes, centrales débiles, oliguria o estado de choque hipotensivo.

Generalmente los niños con CAD presentan un déficit de volumen intravascular entre 5% y 10%. El choque hipotensivo es raro en niños con CAD

Los cristaloides, sobre todo la solución salina isotónica al 0.9%, son el líquido de elección en la fase de expansión de volumen. Iniciar 10 a 20 ml/kg, pasar en 1 a 2 horas, repetir solo si es necesario. Para niños con colapso circulatorio (choque hipotensivo) la reanimación con cristaloides debe ser más rápida

- No hay informes en la literatura médica que apoyen el uso de coloides para expansión de volumen intravascular sobre los cristaloides.

- No administrar soluciones hipoosmolares (solución salina 0.45%) por el riesgo de edema cerebral al condicionar una disminución brusca de la osmolaridad intravascular y un desplazamiento de líquido al espacio intracelular

- En la fase de rehidratación se debe administrar solución salina con tonicidad igual o mayor a 0.45% con cloruro de potasio, fosfato de potasio o acetato de potasio en concentraciones de 20 mEq/l

- Calcular el déficit de líquidos de acuerdo con el estado de deshidratación y mantener los requerimientos de líquidos por 24 a 48 horas.

- La pérdidas de líquidos por diuresis osmótica, diarrea o vómito pueden ser restituidas con solución salina al 0.45% y no deben ser adicionadas en las soluciones para rehidratación

- Los requerimientos de líquidos generalmente recomendados en niños con CAD son de 2.5 a 3.5 l/m<sup>2</sup>/sc/día o bien de 1.5 a 2 veces los requerimientos usuales por día basados por la edad, peso o superficie corporal.<sup>14,19,22,26,32,33</sup>

## Segunda hora

### Tratamiento con insulina

**Objetivo.** Suprimir la lipólisis, la cetogénesis y estimular la captación y oxidación celular de glucosa.

- Iniciar la infusión de insulina después de que el paciente recibió el tratamiento con cristaloides para la expansión del volumen intravascular (1-2 h), la sola reanimación e hidratación con cristaloides disminuye la hiperglucemia

- Al iniciar la terapia con insulina al mismo tiempo que la reanimación con cristaloides se incrementa el riesgo de hipopotasemia grave y una disminución excesiva de la osmolaridad sérica

- La insulina puede ser administrada por vía subcutánea, intramuscular o por la vía intravenosa y dependerá del estado clínico del paciente

- En el tratamiento para la CAD leve, donde la hidratación intravenosa no es necesaria, administrar insulina rápida a 0.25 U/kg subcutánea cada 3 o 4 h

- En casos de CAD moderada la vía subcutánea puede ser usada para la administración de insulina rápida a 0.25 u/kg, sobre todo en aquellos pacientes que requieren períodos cortos de hidratación intravenosa seguido por hidratación oral

- Las insulinas modificadas en su estructura molecular para hacerlas más eficientes y más parecidas al perfil cinético de la insulina fisiológica –como insulina lispro e insulina aspart– también pueden utilizarse en la CAD leve o moderada, son seguras y efectivas como la insulina regular, pero no deben aplicarse en niños con colapso circulatorio. La dosis subcutánea inicial es 0.3 U/kg seguidas por dosis de 0.1 a 0.15 U/kg cada 2 h. Cuando la hiperglucemia en la CAD leve o moderada se ha resuelto (glucosa < 250 mg), reducir la dosis de insulina lispro o aspart a 0.05U/kg para mantener la glucosa aproximadamente en 200 mg/dl hasta la resolución de la CAD

- En casos de CAD grave con mala perfusión tisular la vía intravenosa es la de elección. La dosis de insulina rápida es de 0.1U/kg/hora a infusión continua a través de una bomba de infusión

- La insulina no debe mezclarse directamente con la solución de rehidratación, por lo que todo paciente con CAD grave debe contar con dos accesos venosos

- Un método sencillo para preparar la solución con insulina es diluir 50 U de insulina rápida en 50 ml de solución salina al 0.9% a una concentración de 1 unidad de insulina en 1 ml de solución salina

- La insulina podría adherirse a la superficie del frasco y del equipo de infusión y con esto disminuir la infusión real de insulina. Para que esto no ocurra se recomienda que una vez realizada la mezcla desechar 30 ml a 50 ml para saturar los sitios de unión antes de administrarla al paciente

- Los bolos de insulina son innecesarios y podrían incrementar el riesgo de edema cerebral al disminuir forma súbita las cifras de glucosa sérica

- Mantener la dosis de insulina rápida en 0.1 U/kg/h hasta que la CAD se haya resuelto (pH > 7.30, bicarbona-

to > 15 mmol/l y reducción del anión gap). Anión gap = (Na + K) - (Cl + HCO<sub>3</sub>). Valor normal 12 ± 2

- Reducir la dosis de insulina rápida a 0.05 U/kg/h en niños con una sensibilidad alta a la insulina como niños pequeños, pacientes con SHH y niños con diabetes establecida

- Cuando las determinaciones de glucosa sérica disminuyen a 250 a 300 mg/dl, cambiar la solución salina isotónica por solución glucosada al 5% más solución salina al 0.45% además de fosfato o cloruro de potasio a una concentración de 20 mEq/l

- Si el paciente continúa con acidosis metabólica y las concentraciones de glucosa sérica son ≤ 250 mg/dl agregar solución glucosada al 10% o al 12.5%, continuar con la infusión de insulina rápida a 0.15 a 0.20 U/kg/hora para mantener la glucemia entre 250-300 mg/dl hasta corregir la acidosis metabólica

- Después de 36 a 48 horas el goteo de la insulina debe de ajustarse para mantener la glucemia en rangos de 150 a 200 mg/dl, siempre y cuando la acidosis metabólica se haya resuelto. En este momento, si el paciente desea comer y no existen contraindicaciones para iniciar la vía oral se puede hacer la transición de líquidos orales y de insulina por vía subcutánea

- En pacientes con DBT1 establecida se podría reanudar el mismo esquema de insulina y administrar la insulina por vía subcutánea antes del alimento. Para evitar la hiperglucemia de rebote, la primera dosis subcutánea de insulina rápida debe administrarse 15 a 60 minutos y para insulina regular de 1 a 2 horas antes de suspender la infusión continua de insulina. Para pacientes con DBT1 de reciente diagnóstico la dosis diaria total (DDT) de insulina para niños prepúberes es de 0.75 a 1.0 U/kg y para púberes es de 1.0 a 1.2 U/kg.

- La forma recomendada para la administración de insulina subcutánea:

Administrar tres veces al día

*Antes del desayuno:* dos tercios de la DDT (un tercio de insulina de acción rápida y dos tercios de la insulina de acción intermedia)

*Antes de la cena:* un tercio a la mitad del resto de la DDT de insulina de acción intermedia

*Antes de acostarse:* la mitad a dos tercios del resto de la DDT de insulina de acción intermedia.<sup>19,22,26,32-34</sup>

### Hipopotasemia

*Objetivo.* Disminuir el riesgo de arritmias cardíacas fatales en pacientes con CAD

- La pérdida de potasio es principalmente del espacio intracelular y es condicionada por: el desplazamiento de este ión del espacio intracelular a un espacio extracelular en estado de hipertonicidad; el aumento de la glucogenólisis y la proteólisis secundaria a la deficiencia de insulina; vómitos; diuresis osmótica; hiperaldosteronismo secundario a la deshidratación y que aumenta las pérdidas urinarias de potasio

- Es importante contar con un electrocardiograma para determinar si existe hipopotasemia (onda T aplanada, depresión de segmento ST y la presencia de la onda U) o hiperpotasemia (ondas T altas simétricas y acortamiento del intervalo QT)

- Si existe hipopotasemia se debe restituir el potasio en la fase de expansión de volumen y antes de iniciar el tratamiento con insulina

- Si presenta manifestaciones clínicas y electrocardiográficas de hipopotasemia grave (niveles séricos de K < 2.5 mEq/l) administrar 0.5 mEq/kg en 1 hora con monitoreo electrocardiográfico. Mantener concentraciones de potasio en soluciones de 20 a 40 mEq/l y recordar

que la infusión máxima recomendada de potasio es de 0.5 mEq/kg/hora

- El fosfato de potasio puede ser administrado junto con cloruro o acetato de potasio y podría administrarse de la siguiente manera: cloruro de potasio 20 mEq/l y fosfato de potasio 20 mEq/l o fosfato de potasio 20 mEq/l y acetato de potasio 20 mEq/l.

- Si el paciente persiste con hipopotasemia a pesar de la dosis máxima recomendada se podría disminuir la infusión de insulina.

- En caso de que el paciente presente niveles séricos de potasio ≥ 5.5 mEq/l con manifestaciones clínicas y electrocardiográficas de hiperpotasemia, suspender la infusión de potasio en soluciones.<sup>32-34</sup>

### Tratamiento de la hipofosfatemia

*Objetivo.* Mantener una presión parcial de oxígeno aceptable y mejorar la oxigenación de los tejidos al mantener los niveles de 2,3-difosfoglicerato normales.

- La pérdida de fosfato intracelular es condicionada por la diuresis osmótica y por lo general, al igual que el potasio, los valores séricos caen después de iniciar el tratamiento con insulina y podría incrementarse en pacientes con ayuno prolongado.

- Teóricamente, la hipofosfatemia puede causar rhabdomiólisis, hemólisis, debilidad muscular, insuficiencia respiratoria y resistencia a la insulina

- El tratamiento debe iniciarse al igual que el potasio en la fase de expansión de volumen y antes de iniciar el tratamiento con insulina

- El fosfato puede ser administrado en forma de fosfato de potasio en concentraciones de 20 mEq/l o fosfato a 0.5-2.5 mEq/kg

- El tratamiento agresivo de la hipofosfatemia puede condicionar hipocalcemia e hipomagnesemia, a su vez si se presenta hipomagnesemia grave ésta puede inhibir la hormona paratiroidea y agravar así la hipocalcemia.<sup>26,32-35</sup>

### Tratamiento de la acidosis

*Objetivo.* Disminuir la producción de cetoácidos al corregir la deshidratación, y con el tratamiento de insulina aumentar la producción de bicarbonato al incrementar el metabolismo de los cetoácidos.

- Con la corrección de la hipovolemia mejoran la perfusión tisular y la función renal, incrementando la excreción de ácidos orgánicos

- No hay información médica suficiente (sólo estudios de serie de casos) para inferir que el tratamiento con bicarbonato de sodio beneficia a los pacientes con CAD

- El tratamiento de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio podría condicionar una acidosis cerebral paradójica

- La corrección rápida de la acidosis metabólica podría condicionar hipopotasemia, hipertonicidad por sobrecarga de sodio y acidosis hiperclorémica

- Las indicaciones para el tratamiento de la acidosis metabólica grave después de haber corregido la hipovolemia e iniciado el tratamiento con insulina son: pH < 6.9; depresión miocárdica con vasodilatación periférica e hipoperfusión tisular; hiperpotasemia grave con traducción electrocardiográfica

- La dosis de bicarbonato es de 1 a 2 mEq/l en infusión por 30 a 60 minutos.<sup>32-38</sup>

### Monitoreo durante el tratamiento de la CAD

- Signos vitales completos cada hora

- Valoración neurológica con escala de Glasgow cada hora

- Dosis de insulina administrada

- Ingresos y egresos de líquidos por hora
- Glucosa capilar cada hora
- En la CAD el anión gap generalmente es de 20 a 30 mmol/l, si los valores son > 35 mmol/l sugiere una acidosis láctica concomitante
- *Exámenes de laboratorio:* electrolitos séricos, glucosa, nitrógeno ureico sérico, calcio, magnesio, fósforo, hematocrito y gases sanguíneos, repetir cada 2 a 4 horas.
- Cetonas urinarias cada 4 horas hasta que desaparezcan o, si está disponible, determinar concentraciones séricas de  $\beta$ -hidroxibutirato cada 2 horas.<sup>14,19,22,26,32</sup>

## Edema cerebral

Es la complicación más importante de la CAD, se presenta aproximadamente en el 1% de los pacientes, con mortalidad de 21% a 24% y los pacientes que sobreviven presentan daño neurológico permanente en 15% al 26% de los casos.

El mecanismo fisiopatológico del edema cerebral es multifactorial, no es muy claro y no existen acuerdos generales con respecto a los factores de riesgo. La información médica disponible es principalmente de informes de casos, estudios retrospectivos, estudios no aleatorizados, en los que no es posible hacer inferencias clínicas ni obtener estadísticas confiables.<sup>36-39</sup>

Los principales factores de riesgo informados para el edema cerebral en la CAD, aunque los estudios no muestran resultados consistentes, son: hipoxemia, hipocapnia grave con isquemia cerebral; incremento del nitrógeno ureico sanguíneo a pesar del tratamiento con líquidos; acidosis metabólica persistente; tratamiento de la acidosis metabólica con bicarbonato de sodio; hiponatremia o poco incremento del sodio sérico corregido durante el tratamiento; tratamiento con grandes volúmenes de líquidos durante las primeras 4 horas; administración de insulina durante la primera hora de tratamiento con líquidos; administración de bolos de insulina.<sup>39</sup>

El edema cerebral generalmente se presenta entre 4 y 12 horas después de haber iniciado el tratamiento de la CDA, aunque también puede presentarse antes de iniciar-

lo, y en menor frecuencia después de las 24 o 48 horas de iniciado el tratamiento.<sup>35-38</sup>

La sintomatología del edema cerebral secundario a CAD es variable. Muir y col. proponen una guía práctica y sencilla basada principalmente en la evaluación neurológica, y se clasifica en:

Criterios diagnósticos: respuesta motora anormal o respuesta verbal al dolor, postura de decorticación o decerebración, parálisis de pares craneales III, IV y VI, patrón respiratorio anormal (taquipnea, respiración de Cheyne-Stokes, apnea).

Criterios mayores: fluctuaciones del estado de conciencia, bradicardia (de acuerdo con la edad) progresiva y sostenida no atribuible a sueño ni a la corrección del volumen intravascular, incontinencia inapropiada para la edad.

Criterios menores: vómitos, cefalea, letargia (no despierta con facilidad), presión arterial diastólica > 90 mm Hg (de acuerdo con la edad), edad menor de 5 años.

Un criterio diagnóstico, dos criterios mayores, o uno mayor y dos criterios menores tienen una sensibilidad de 92% y falsos positivos de 4%.<sup>38-41</sup>

Estudios por imágenes como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) de cráneo demuestran edema cerebral difuso, hemorragia o áreas de infarto cerebral. El 40% de los pacientes con CAD y síntomas de edema cerebral presentan TAC y RM normales.<sup>42</sup>

## Tratamiento del edema cerebral

Si hay sospecha clínica de edema cerebral, iniciar lo más pronto posible:

- Bolos de manitol a 0.25-1 g/kg IV, pasar en 20 minutos y repetir si no hay respuesta en 30 minutos a 2 horas
- Solución salina hipertónica 3%: 5 a 10 ml/kg IV en 30 minutos. Si no hay respuesta al manitol
- Reducir la infusión de soluciones a un tercio
- Intubar si es necesario para permeabilizar la vía aérea y mantener la presión arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) entre 30 y 35 mm Hg. No se recomienda la hiperventilación agresiva ( $\text{PaCO}_2 < 22$  mm Hg) porque se asociado con mal pronóstico neurológico.<sup>34,37,39-41</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.siic.salud.com

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

## Bibliografía

1. Neil H. White. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:657-681, 2000.
2. David BD, Mark AS, Carlo LA, Desmond JB, Denis D, Thomas PA, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics* 113: e133-e140, 2004.
3. Levy MC, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 44(Suppl.3):B75-80, 2001.
4. Rewers A, Klingensmith G, Davis C. Diabetes ketoacidosis at onset of diabetes: the search for diabetes in youth study. *Diabetes* 54(Suppl.1):A63, 2005.
5. Rewers A, Chase HP, Mackenzie. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 287:2511-2518, 2002.
6. Hanas R, Lindblad B, Lindgren F. Predisposing conditions and insulin pump use in a 2-year population study of pediatric ketoacidosis in Sweden. *Diabetes* 54(Suppl.1):A455, 2005.
7. Pinhas HO, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic ketoacidosis among obese African-American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care* 20:484-486, 1997.
8. Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Chen YD, Vadheim CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 21:80-86, 1998.
9. Lipton R, Keenan H, Onyemere KU, Freels S. Incidence and onset features of diabetes in African-American and Latino children in Chicago, 1985-1994. *Diabetes Metab Res Rev* 18:135-142, 2002.
10. Cooke DW, Plotnick L. Type I diabetes mellitus in pediatrics. *Pediatr Rev* 29:374-385, 2008.
11. American Diabetes Association. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. *Diabetes Care* 29:1150-1159, 2006.
12. Felner EI, White PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 108:735-740, 2001.
13. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2003: Position Statement. *Diabetes Care* 26:109-117, 2003.
14. Wolsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Diabetic ketoacidosis. Pediatric Diabetes* 8:28-42, 2007.

# La pesquisa correcta durante el embarazo es fundamental para prevenir la sífilis congénita

## *The importance of congenital screening syphilis during pregnancy*

Stefania Zauli

MD, Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia

Antonietta D'Antuono, Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia

Sara Bellavista, Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia

Iria Neri, Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia

### Abstract

*Syphilis is a venereal disease caused by T. pallidum; its incidence has been increasing during the last two decades. An affected pregnant woman, not correctly treated, may transmit the disease to the foetus through trans-placental transmission. At least two-thirds of newborns of women with syphilis during pregnancy are affected by one of these problems: foetal hydrops, intrauterine death, prematurity, low birth weight, congenital syphilis. Newborns can be asymptomatic at birth and develop clinical manifestations after some weeks. Congenital syphilis is defined as early, if present at birth or in the first 2 years of life; or as late, if it appears after 2 years of age. The most frequent clinical signs are reticulo-endothelial anomalies, skin involvement, skeletal involvement, neurosyphilis, teeth and eyes anomalies. Diagnosis of congenital syphilis is not easy and is based on clinical examination, echography, blood examination, serology of the child compared to maternal serology, bones X-ray, and liquor examination. Treatment consists in administration of penicillin. Congenital syphilis may be prevented. A correct screening during pregnancy and an adequate prenatal care are the only ways to reduce incidence of congenital syphilis.*

**Key words:** congenital syphilis, prenatal care, prevention



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

La sífilis es una enfermedad venérea causada por *Treponema pallidum*; su incidencia siempre ha sido elevada en las regiones en vía de desarrollo y, durante las últimas dos décadas, aumentó en los países occidentales. Las mujeres pueden transmitir la sífilis a sus hijos durante el embarazo.

La sífilis se define como "congénita" cuando se transmite de modo transplacentario (entre la novena semana de gestación y el fin del embarazo) o "adquirida" si se transmite durante el parto cuando la madre presenta lesiones genitales.

La transmisión es posible durante todo el embarazo, pero las manifestaciones clínicas varían para cada trimestre: durante el primero y el segundo trimestre existe una elevada tasa de mortalidad prenatal y perinatal y de morbilidad

### Resumen

La sífilis es una enfermedad venérea causada por *Treponema 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.

**Palabras clave:** sífilis congénita, control prenatal, prevención

neonatal, mientras que durante el tercer trimestre la mayor parte de los niños son asintomáticos.

La sífilis puede transmitirse al feto en cada estadio de la infección no tratada de la madre. El riesgo de transmisión fetal es de 70% a 100% en el caso de la sífilis primaria y secundaria, de 40% en la sífilis temprana latente (1 año o menos desde la infección) y de 10% en la sífilis latente tardía (transcurrido más de 1 año desde la infección).

En consecuencia, puede confirmarse la validez de la "ley de Kassovitz": cuanto mayor es el intervalo entre la infección materna y el embarazo, menor es el riesgo para el feto y el neonato.

Si la sífilis durante el embarazo no se diagnostica, no es tratada o la terapia resulta inapropiada, puede desencadenarse el aborto, hidropesía fetal no inmune, muerte perinatal, nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y sífilis congénita.

### Epidemiología

La sífilis es una enfermedad de difusión mundial, con mayor prevalencia en los países no industrializados. La

Recepción: 6/3/2010 - Aprobación: 27/8/2010

Primera edición, www.siiisalud.com: 22/9/2010

Enviar correspondencia a: Sara Bellavista, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, 40138, Bologna, Italia  
sarabellavista@yahoo.it

Organización Mundial de la Salud estima que un millón de embarazos anuales son afectados por la sífilis; de estos casos, 460 000 se presentan como abortos o muertes perinatales, 270 000 como nacimientos prematuros o con bajo peso al nacer y otros 270 000 como sífilis congénita.<sup>1</sup> La incidencia de la sífilis congénita se correlaciona con la prevalencia de sífilis en la población y con la eficacia de los cuidados prenatales.

La prevalencia de sífilis y sífilis congénita en las embarazadas es variable y los datos epidemiológicos no son fáciles de interpretar. No existe una modalidad codificada para reunir los datos. De hecho, en algunos estudios se considera la incidencia de sífilis en las embarazadas, en otros se registra la incidencia de casos en los niños afectados. En África, la sífilis es frecuente entre las mujeres en edad reproductiva y su prevalencia total en las embarazadas se estima en alrededor del 10%;<sup>2</sup> en el África subsahariana interviene en el 21% de las muertes perinatales; provoca el 5% de los abortos en Etiopía, explica el 24% de los mortinatos en Zambia<sup>3</sup> y el 21% de los fallecimientos perinatales en Zimbabue.<sup>4</sup> En Nigeria, la prevalencia entre las embarazadas es de 0.6% a 2.3%;<sup>5</sup> en Gaborone, la capital de Botswana, se observó sífilis activa en el 5% de las consultas entre 2000 y 2001.<sup>6</sup>

En Asia, la prevalencia de sífilis en las embarazadas es de 5%.<sup>2</sup> En un estudio de pesquisa prenatal en Mongolia, sólo el 77.7% de 3 519 embarazadas habían sido evaluadas para la detección de sífilis, con una proporción de serología positiva del 2%.<sup>7</sup> En China, la incidencia de sífilis congénita aumentó de 0.01 por cada 100 000 nacidos vivos en 1991 a 19.68 por cada 100 000 nacidos vivos en 2005.<sup>8</sup>

En América Central y Suramérica, la prevalencia de sífilis en las embarazadas aumentó de 1.7% en 1990 a 3.1% en 2002;<sup>2</sup> en 2004, variaba desde 1% en Perú hasta 6.21% en Paraguay.<sup>9</sup> En las aldeas rurales de Haití, la tasa estimada de sífilis congénita es de 767 cada 100 000 nacidos vivos.<sup>10</sup>

En Estados Unidos, la seropositividad para sífilis durante el embarazo alcanza una prevalencia de 4.5% en algunas áreas. En Alberta, Canadá, se notificaron 9 casos de sífilis congénita entre 2005 y 2006; en 4 de esos casos no hubo control prenatal, en 1 caso la madre se negó a dar consentimiento para el tratamiento y en los 4 episodios restantes la serología inicial del embarazo había sido negativa. Este estudio destaca la necesidad de repetir la pesquisa al final del embarazo (28 a 32 semanas), en especial en las mujeres más expuestas.<sup>11</sup>

En Europa, la sífilis resurgió en las últimas dos décadas como consecuencia de la reaparición de las formas adquiridas en las mujeres; la proporción de casos de sífilis congénita en Europa no es precisa debido a la ausencia de un sistema específico de vigilancia.

En Europa del Norte, la prevalencia durante el embarazo es de 0.02%. En el Reino Unido, después de algunas décadas de ausencia de sífilis congénita, se describió un incremento en el número de casos a partir de 1996 (2 enfermos en ese año y otros 14 en 2005).<sup>2</sup> En Stoccarda (Alemania), se notificaron 14 casos de sífilis congénita entre 1997 y 2001; en 6 casos no se había efectuado un control prenatal adecuado, mientras que en los 8 restantes la serología no había sido considerada de manera correcta.<sup>12</sup>

En la ex Unión Soviética, la incidencia de sífilis en la población general se elevó de 5/100 000 en 1990 a 170/100 000 en 1996 como consecuencia de la desintegración del sistema estatal de salud.<sup>13</sup> Como corolario de esta situación, el número de casos de sífilis congénita también se incrementó en Rusia, de 29 pacientes en 1991 a 743 en 1999.<sup>14,15</sup>

En Francia se identificaron 6 casos de sífilis congénita durante 2006, 4 de los cuales eran niños nacidos en el país y los otros 2 en el Norte de África: 2 neonatos eran prematuros y 1 presentaba hepatomegalia fetal. Las madres de los 4 niños nacidos en Francia tenían serología positiva para sífilis durante el tercer trimestre, pero ninguna de ellas recibió un tratamiento adecuado.<sup>16</sup>

En Italia, la sífilis congénita se asocia con los flujos migratorios, en especial desde Europa oriental (Rumania, Moldavia). Un estudio prospectivo de vigilancia llevado a cabo en Bolonia entre 2000 y 2007 identificó 119 mujeres seropositivas al momento del parto (0.49% de las 24 053 evaluadas), con una elevada prevalencia de pacientes de Europa oriental, América Central y Suramérica; 6 niños, 3 de los cuales eran prematuros, tuvieron serología positiva y se consideraron infectados.<sup>17,18</sup> Se describieron unos pocos casos en Italia, como el de 2 niños afectados en el norte del país durante 2007; también en estos casos las madres procedían de Europa oriental.<sup>19</sup>

### Manifestaciones clínicas

Al menos los dos tercios de los neonatos de embarazadas con sífilis presentan una de estas alteraciones: hidropesía fetal, muerte intrauterina, parto prematuro, bajo peso al nacer o sífilis congénita. Con frecuencia los neonatos son asintomáticos al momento del nacimiento y las manifestaciones clínicas se describen después de algunas semanas; de manera habitual, los síntomas aparecen a los 3 meses de edad en quienes no recibieron tratamiento.

La sífilis congénita se define como temprana si se presenta al nacimiento o hacia los primeros 2 años de vida, o como tardía si surge después de esa edad. Las manifestaciones clínicas de la sífilis temprana se atribuyen a vasculitis inducida por *T. pallidum*; los signos de la sífilis tardía obedecen a la formación de gomas en diferentes tejidos.<sup>1,20</sup>

Los hallazgos más comunes de la sífilis temprana son las anomalías reticuloendoteliales, como la hepatoesplenomegalia, que a menudo provoca ictericia, la anemia hemolítica, la trombocitopenia y las linfadenopatías generalizadas. Entre el 4% y el 22% de los neonatos afectados se presenta un "resoplido" o rinitis persistente, con secreciones muy infectantes. En ocasiones, el compromiso renal puede desencadenar un síndrome nefrótico. Pueden tener lugar manifestaciones cutáneas (Figura 1): un exantema vesículo-buloso, denominado pénfigo sifilítico, puede presentarse desde el nacimiento o bien surgir durante las primeras semanas de vida; este proceso se resuelve en 1 a 3 semanas (Figura 2). En las áreas mucosas pueden aparecer condilomas planos y úlceras con exudados grisáceos, denominados parches mucosos.



Figura 1. Exantema maculopapular que compromete toda la superficie corporal en un neonato con sífilis congénita (Zumbusch LV. Atlante della sifilide. Casa Editrice Vallardi, Milán, 1926).





**Figura 2.** Pénfigo sífilítico, un exantema vesículo-buloso con compromiso de palmas y plantas en un neonato con sífilis congénita.

El compromiso esquelético en general surge durante los primeros 8 meses de vida y puede comprometer los huesos largos, como la tibia, los huesos tubulares de manos y pies, el cráneo y las clavículas. Se observan alteraciones óseas y cartilaginosas. El compromiso óseo es asintomático pero resulta visible en 75% a 100% de los casos; en cambio, la osteocondritis o pseudoparálisis de Parrot es una parálisis flácida y dolorosa de una extremidad superior o de la rodilla. La neurosífilis es a menudo asintomática; en ocasiones se manifiesta como leptomeningitis aguda o como neurosífilis crónica con hidrocefalia, parálisis de los pares craneales y retraso mental.

La sífilis congénita tardía aparece después de los 2 años de vida en los niños no tratados. Puede afectar diferentes órganos, como el sistema nervioso, los huesos y la dentición, con mala respuesta al tratamiento. El compromiso del sistema nervioso puede ser asintomático, presentarse como paresia juvenil o, rara vez, como tabes dorsal. La afección del octavo par craneal puede provocar sordera súbita a los 8 a 10 años. El compromiso óseo puede presentarse como fracturas patológicas y con deformidades típicas, como la nariz en silla de montar, la erosión palatina, la frente olímpica y la tibia en sable (Figura 3). Las alteraciones en el desarrollo dental se asocian con los dientes de Hutchinson, conocidos como incisivos puntiagudos. La tríada de Hutchinson incluye, además de esta alteración de la dentición, sordera y queratitis intersticial.



**Figura 3.** Alteraciones en el desarrollo del maxilar inferior, con deformidad bucal y nariz en silla de montar en un niño con sífilis congénita (Zumbusch LV. Atlante della sífilide. Casa Editrice Vallardi, Milán, 1926).

## Diagnóstico

El diagnóstico de sífilis congénita es difícil en el momento del nacimiento, debido a que más de la mitad de los niños afectados se encuentran asintomáticos, mientras que los signos clínicos de los niños sintomáticos pueden ser sutiles e inespecíficos. En todos los neonatos de madres seropositivas deberían efectuarse siempre pruebas específicas de serología, las cuales deben interpretarse en comparación con los resultados maternos. Sin embargo, un neonato de madre seropositiva se considera con alto riesgo de sífilis congénita en caso de presentar síntomas, si los títulos de anticuerpos no treponémicos son 4 veces más elevados que los maternos, si la madre no fue correctamente tratada (uso de antibióticos no penicilínicos, tratamiento durante las 4 semanas previas al parto) o si los títulos maternos de las pruebas no treponémicas no disminuyeron después de la terapia.

**Tabla 1.** Niños en el primer mes de vida (CDC 2006).

### Niños con sífilis congénita confirmada o sumamente probable y:

- 1) síntomas clínicos compatibles con sífilis congénita
- 2) prueba cuantitativa no treponémica con títulos al menos 4 veces mayores que los maternos \*
- 3) microscopia de campo oscuro o inmunofluorescencia positiva para *T. pallidum*

### Evaluar:

- líquido cefalorraquídeo: VDRL y examen citológico y bioquímico \*\*
- hemograma y plaquetas
- índices de función hepática, radiología de tórax y huesos largos, evaluación por oftalmología, pruebas audiométricas

### Tratamiento:

Penicilina G cristalina: 100 000 a 150 000 U/kg/día, administrada a 50 000 U/kg/dosis cada 12 h desde el día 1 (nacimiento) al día 7, luego cada 8 h entre los días 8 y 10, o penicilina G procaína: 50 000 U/kg/dosis intramuscular 1 vez al día por 10 días

\* La ausencia de este parámetro no descarta sífilis congénita.

\*\* Difícil interpretación.

Es posible identificar *T. pallidum* en las lesiones genitales maternas. Cuando están presentes, debe verificarse su existencia en el líquido amniótico para confirmar la infección fetal. Los métodos para la identificación directa incluyen la microscopia de campo oscuro, la inmunohistoquímica con tinción argéntica o con fluorescencia con anticuerpos monoclonales y, recientemente, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), sucedida de la secuenciación del ADN para lograr la caracterización molecular de los treponemas. La prueba de PCR puede efectuarse a partir de los hisopados de las lesiones primarias y secundarias, en sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, muestras de aspirado y biopsia y tejidos incluidos en parafina. La PCR es sumamente específica, pero resulta poco sensible, en especial en muestras de sangre; se requiere mayor investigación acerca de la sensibilidad de este método en los distintos estadios de la sífilis antes de su utilización en la práctica clínica.<sup>21</sup>

Por estos motivos, el diagnóstico se realiza con frecuencia mediante pruebas serológicas (VDRL, RPR, TPHA, FTA-abs). Las nuevas herramientas diagnósticas como el ensayo de inmunoenzima (IgM ELISA para *T. pallidum*) y la inmunotransferencia (IgM Western blot para *T. pallidum*) se asocian con mayor sensibilidad y especificidad.

La IgM es positiva en el 80% de los niños sintomáticos, mientras que la sensibilidad es menor en los asintomáticos; no se descarta sífilis congénita con una prueba negativa para la detección de IgM.<sup>22</sup>

La interpretación de las pruebas serológicas en los primeros 12 a 18 meses de vida no es simple, debido a que el 12% de los niños tienen serología negativa al momento del nacimiento, en especial aquellos que fueron infec-

**Tabla 2.** Niños en el primer mes de vida (CDC 2006).

<p><b>Niños sin signos clínicos de sífilis congénita con pruebas de serología no treponémicas cuantitativas con títulos menores o iguales a 4 veces los niveles maternos y:</b></p> <p>1) madre no tratada, inadecuadamente tratada o sin confirmación de tratamiento 2) madre tratada con eritromicina u otro esquema sin penicilinas 3) madre tratada más de 4 semanas antes del nacimiento</p> <p><b>Evaluar:</b> -líquido cefalorraquídeo: VDRL y examen citológico y bioquímico ** -hemograma y plaquetas -radiología de huesos largos (No se requiere evaluación completa si la terapia se administra en forma intravenosa durante 10 días en casos seleccionados)</p> <p><b>Tratamiento:</b> Penicilina G cristalina: 100 000 a 150 000 U/kg/día, administrada a 50 000 U/kg/dosis cada 12 h desde el día 1 (nacimiento) al día 7, luego cada 8 h entre los días 8 y 10, o penicilina G procaína: 50 000 U/kg/dosis por vía intramuscular, 1 vez al día por 10 días, o penicilina G benzatínica: 50 000 U/kg/dosis por vía intramuscular en una dosis única</p>
--

\* Niños con pruebas treponémicas no reactivas.

\*\* Difícil interpretación.

tados en la etapa final del embarazo o durante el parto. Por otra parte, la serología positiva puede representar sólo la transferencia pasiva transplacentaria de anticuerpos IgG maternos (en estos casos, las pruebas serológicas se negativizan habitualmente dentro del primer año de vida). En consecuencia, se recomienda un seguimiento estricto durante al menos los primeros 18 meses de vida, mediante la comparación de las serologías del niño y de la madre.

Los pacientes deberían controlarse cada 2 a 3 meses, hasta que las pruebas no treponémicas se negativicen o desciendan a la cuarta parte de su valor inicial y las pruebas treponémicas se vuelvan negativas. Habitualmente, los anticuerpos no treponémicos desaparecen hacia los 6 meses de edad, mientras que los anticuerpos treponémicos pueden persistir hasta los 15 meses de vida. La persistencia de anticuerpos después de los 18 meses de edad indica la presencia de sífilis congénita.

La ecografía es útil para el diagnóstico prenatal debido a que permite reconocer esplenomegalia, hepatomegalia, hidropesía fetal, signos de obstrucción intestinal o un feto muerto. La ecografía Doppler de las arterias uterina y umbilical en las madres con sífilis demuestra una mayor resistencia a nivel de la perfusión placentaria, atribuida a vasculitis sífilítica.

**Tabla 3.** Niños en el primer mes de vida (CDC 2006).

<p><b>Niños sin signos clínicos de sífilis congénita y con pruebas no treponémicas cuantitativas en títulos menores o iguales a 4 veces los niveles maternos y:</b></p> <p>1) madre tratada durante el embarazo (tratamiento adecuado para el estadio de la infección y efectuado más de 4 semanas antes del nacimiento) 2) madre sin signos de reinfección o reactivación</p> <p><b>Evaluar:</b> No se requiere mayor investigación</p> <p><b>Tratamiento:</b> Penicilina G benzatínica: 50 000 U/kg por vía intramuscular en una monodosis, o seguimiento estricto</p>
--

La pesquisa de la sífilis congénita, además de las pruebas serológicas, se fundamenta en pruebas de baja complejidad (examen clínico, hemograma con plaquetas, parámetros de función hepática, análisis de orina) y, cuando son necesarias, pruebas de mayor complejidad (radiología de tórax y huesos largos, análisis del LCR, ecografía cerebral, evaluación por un oftalmólogo, pruebas de audiometría, evaluación psicométrica). El diagnóstico de neurosífilis puede resultar difícil dada la baja sensibilidad de la VDRL en el LCR de los niños y la ausencia de anoma-

lías específicas en el recuento celular y la proteinorraquia. La evaluación del LCR (VDRL, recuento celular, proteínas) se recomienda en presencia de signos clínicos de sífilis congénita, si la madre no fue tratada correctamente al menos 4 semanas antes del parto, si los títulos de anticuerpos no treponémicos del paciente cuadruplican los maternos o bien si una prueba de identificación directa es positiva.

## Tratamiento

El tratamiento apropiado en la embarazada es la penicilina G benzatínica intramuscular. El clínico debe considerar el estadio de la infección y la serología para VIH de la madre para elegir el régimen adecuado de penicilina. Así, la OMS recomienda el tratamiento de las mujeres con sífilis temprana (primaria, secundaria o con infección de menos de 2 años de evolución) con una monodosis de 2 400 000 unidades y propone la terapia de las mujeres con sífilis tardía o con coinfección por VIH con 3 dosis en intervalos semanales (7 200 000 unidades).

A menudo es difícil determinar el estadio de la sífilis; asimismo, la duración del tratamiento en las áreas con elevada seroprevalencia de sífilis y VIH es discutible, debido a que la tasa de fracaso terapéutico es más elevada en las embarazadas infectadas por VIH.<sup>3</sup>

**Tabla 4.** Niños en el primer mes de vida (CDC 2006).

<p><b>Niños sin signos clínicos de sífilis congénita y con títulos de pruebas serológicas no treponémicas iguales o menores de 4 veces los niveles maternos y:</b></p> <p>1) madre tratada adecuadamente antes del embarazo 2) madre con niveles estables y bajos de pruebas no treponémicas antes y durante el embarazo y el nacimiento</p> <p><b>Evaluar:</b> No se requiere mayor investigación</p> <p><b>Tratamiento:</b> No se indica, o penicilina G benzatínica: 50 000 U/kg por vía intramuscular si no existe certeza de seguimiento</p>
---

Las pacientes alérgicas a la penicilina debería ser desensibilizadas antes del tratamiento;<sup>23</sup> de hecho, la azitromicina y la eritromicina no previenen la sífilis congénita<sup>24</sup> y las tetraciclinas no pueden utilizarse durante el embarazo. Pese a un tratamiento apropiado, cerca del 14% de los embarazos pueden complicarse con muerte fetal o el nacimiento de un neonato infectado, lo cual ocurre habitualmente en mujeres tratadas por sífilis secundaria en la última etapa de la gestación.

El tratamiento puede también complicarse con la reacción de Jarisch-Herxheimer, una respuesta alérgica compleja a la liberación de antígenos de los microorganismos muertos, que puede provocar sufrimiento fetal y contracciones uterinas. Por este motivo, algunos autores recomiendan la internación de la madre durante las primeras 24 h del tratamiento.

Después de la terapia, se propone el seguimiento mensual con serología para evaluar la eficacia.<sup>23</sup> En referencia al tratamiento del neonato, en las normativas se sugiere que la decisión de la terapia debe fundamentarse en la identificación de la sífilis en la madre y la confirmación del tratamiento adecuado, la identificación de signos clínicos, bioquímicos o radiográficos de sífilis en el niño y la comparación de sus títulos de anticuerpos no treponémicos con los valores maternos al momento del nacimiento.<sup>23</sup>

Las recomendaciones para el tratamiento y el seguimiento elaboradas por los CDC se resumen en las Tablas 1 a 5.

**Tabla 5.** Evaluación y tratamiento de la sífilis congénita después del primer mes de vida (CDC 2006).

En caso de serología positiva después del período neonatal (1 mes): evaluar la serología materna, la presencia de sífilis congénita o adquirida, realizar pruebas para VIH

**Evaluar:**

-líquido cefalorraquídeo: VDRL, examen citológico y bioquímico \*\*  
 -hemograma y plaquetas  
 -radiología de huesos largos  
 -toda otra pruebas ante indicación clínica (índices de función hepática, radiología de huesos largos y tórax, ecografía abdominal, evaluación por oftalmología, pruebas audiométricas)

**Tratamiento**

Penicilina G cristalina: 200 000 a 300 000 U/kg/día, administradas a 50 000 U/kg/dosis cada 4 a 6 h durante 10 días, o penicilina G benzatínica: 50 000 U/kg/día por vía intramuscular una vez por semana por 3 semanas (sin signos clínicos y con líquido cefalorraquídeo negativo)

\*\* Difícil interpretación.

## Prevención

La sífilis congénita es una enfermedad prevenible que constituye aún un importante problema de salud pública no exclusivo de los países en vías de desarrollo, a pesar del tratamiento eficaz y de la difusión de la pesquisa.

En una investigación efectuada en Estados Unidos entre 1999 y 2000, se indicó que el 14% de los obstetras y ginecólogos no efectuaron la pesquisa de sífilis en las embarazadas y efectuaron el cribado sólo una vez durante el embarazo en las pacientes de alto riesgo (abuso de sustancias, acceso limitado a los servicios de salud, pobreza, procedencia de una nación en vías de desarrollo, infección por VIH, múltiples parejas sexuales ocasionales).

En 2009, la *US Prevention Services Task Force* reafirmó sus recomendaciones de 2004 acerca de la pesquisa de

sífilis en todas las embarazadas.<sup>25</sup> De hecho, la incidencia de sífilis congénita disminuyó a partir de la implementación del programa de cribado. Por supuesto, la eficacia de la pesquisa depende del inicio temprano de los controles prenatales y el tratamiento apropiado con seguimiento de los resultados reconocidos como positivos.

Las estrategias anexas incluyen la identificación y el tratamiento de las parejas infectadas, la modificación de las conductas de alto riesgo y la promoción del acceso a los controles de salud. Por ejemplo, en Haití, en 2007 se aplicó una prueba rápida de pesquisa de sífilis que permitió evitar 2 000 casos de aborto y sífilis congénita; se demostró su buena rentabilidad y pudo ser instrumentada en otro país no industrializado.<sup>26</sup> En Bolivia, otra nación con inadecuados niveles de control prenatal, la técnica de "notificación de la pareja" permite reducir la incidencia de sífilis congénita.<sup>27</sup> En Italia, como en la mayor parte de los países de Europa, desde 1998 se recomienda la pesquisa de sífilis durante el primer trimestre del embarazo; en los países desarrollados sería útil repetir la determinación en el tercer trimestre y en el parto, debido al incremento de la incidencia de la enfermedad en la población general.

El control prenatal inadecuado, la falta de controles durante el embarazo y la procedencia de países con elevada prevalencia de sífilis constituyen los factores de riesgo más importantes. La sífilis congénita puede prevenirse; la pesquisa correcta constituye el único recurso para reducir la incidencia de esta afección.

En conclusión, recomendamos la pesquisa de todas las mujeres con una prueba no treponémica (RPR o VDRL) durante el primer trimestre, a principios del tercer trimestre y, para optimizar la prevención, también en el parto, dado que la infección primaria puede producirse después de la última determinación, en especial si las parejas no han sido tratadas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
[www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com)

*Las autoras no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child* 93:105-9, 2008.
- Walker GJ, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. *Sem Fet Neonat Med* 12(3):198-206, 2007.
- Salooje H, Velaphi S, Goga Y, Afadapa N, Stehen R, Lincetto O. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bulletin of World Health Organization* 82(6):424-31, 2004.
- Aiken CG. The causes of perinatal mortality in Bulawayo, Zimbabwe. *Centr Afr J Med* 38(7):263-81, 1992.
- Taiwo SS, Adesiji YO, Adekanle DA. Screening for syphilis during pregnancy in Nigeria: a practice that must continue. *Sex Transm Inf* 83(5):357-8, 2007.
- Romoren M, Rahman M. Syphilis screening in the antenatal care: a cross-sectional study from Botswana. *BMC Int Health Hum Rights* 6:8, 2006.
- Munkhuu B, Liabsuetrakul T, Chongsuvivatwong V et al. Coverage of antenatal syphilis screening and predictors for not being screened in Ulaanbaatar, Mongolia. *Sex Transm Dis* 33(5):284-8, 2006.
- Chen ZQ, Zhang GC, Gong XD et al. Syphilis in China: result of a national surveillance programme. *Lancet* 369(9556):132-8, 2007.
- Vasquez-Manzanilla O, Dickson-Gonzalez SM, Salas JG, Teguedor LE, Rodriguez-Morales AJ. Influence of mother VDRL titers on the outcome of newborns with congenital syphilis. *Tropical Biomedicine* 25(1):58-63, 2008.
- Lomotey CJ, Lewis J, Gebrian B, Bourdeau R, Dieckhaus K, Salazar JC. Maternal and congenital syphilis in rural Haiti. *Rev Panam Salud Publica* 26(3):197-202, 2009.
- Singh A, Lee B, Robinson JL et al. Resurgence of early congenital syphilis in Alberta. *CMAJ* 177(1):33-36, 2007.
- Enders MZ, Knaub I, Gohl M et al. Congenital syphilis despite prenatal screening? An evaluation of 14 cases. *Z Geburtshilfe Neonatol* 210(4):141-6, 2006.
- Simms I, Broutet N. Congenital syphilis re-emerging. *J Dtsch Dermatol Ges* 6(4):269-72, 2008.
- Southwitch KL, Tikhonova L, Salakhov E et al. Barriers to prenatal care and poor pregnancy outcomes among women with syphilis in the Russian Federation. *Int J STD AIDS* 18(6):392-5, 2007.
- Tikhonova L, Salakhov E, Southwitch KL et al. Congenital syphilis in the Russian Federation: magnitude, determinants, and consequences. *Sex Transm Infect* 79(2):106-10, 2003.
- Nicolay N, Gally A, Michel A, Nicolau J, Desenclos JC, Semaille C. Reported cases of congenital syphilis in the French National Hospital database. *Eurosurveillance* 13(50):1-3, 2008.
- Marangoni A, Moroni A, Tridapalli E, Capretti MG, Farneti G, Faldella G, D'Antuono A, Cevenini R. Antenatal syphilis serology in pregnant women and follow-up of their infants in northern Italy. *Clin Microbiol Infect* 14(11):1065-8, 2008.
- Tridapalli E, Capretti MG, Sambri V. Prenatal syphilis infection is a possible cause of preterm delivery among immigrant women from eastern Europe. *Sex Trasm Infect* 83:102-5, 2007.
- Mattelli A, Dal Punta V, Angeli A, Baschè R, Carvalho AC, Tomasoni LR, De Iaco G, Spandrio M. Congenital syphilis in Italy. *Sex Transm Infect* 83(7):590-1, 2007.
- Woods CR. Congenital syphilis-persisting pestilence. *Ped Infect Dis J* 28(6):536-7, 2009.
- Woznicova V, Votava M, Flasarova M. Clinical specimens for PCR detection of syphilis. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 56(2):66-71, 2007.
- Narducci F, Switala I, Rajabally R et al. Maternal and congenital syphilis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 27(2):150-60, 1998.
- Genç M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy. *Sex Transm Infect* 76(2):73-9, 2000.
- Zhou P, Qian Y, Xu J et al. Occurrence of congenital syphilis after maternal treatment with azitromycin during pregnancy. *Sex Trans Dis* 34(7):472-4, 2007.
- Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T. Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *Ann Int Med* 150:710-16, 2009.
- Schackman BR, Neukermans CP, Fontain SN et al. Cost-effectiveness of rapid syphilis screening in prenatal HIV testing programs in Haiti. *PLoS Med* 4(5):183, 2007.
- Diaz-Olavarrieta C, Garcia SG, Feldman BS et al. Maternal syphilis and intimate partner violence in Bolivia: a gender-based analysis of implications for partner notification and universal screening. *Sex Trans Dis* 34(7 Suppl):42-6, 2007.

# Aspectos genéticos da (de la) suscetibilidade do hospedeiro (del huésped) à hanseníase (lepra)

## Host genetics and susceptibility to leprosy



**Marcelo Távora Mira**

Professor Adjunto e Coordenador, Núcleo de Investigação Molecular Avançada (NIMA), Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

### Abstract

*Leprosy is a chronic infectious disease that still affects approximately 215 000 individuals worldwide. Clinical and epidemiological observations suggest that only a small proportion of the population exposed to Mycobacterium leprae develop the disease. Today, it is known that mechanisms controlling susceptibility to leprosy phenotypes strongly depend on the genetic background of the host. This review summarizes the latest advances in the field, obtained from genetic epidemiology and functional studies.*

**Key words:** leprosy, leprosy clinical forms, leprosy reactions, functional studies, host genetics, polymorphisms

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

### Fatores de risco (riesgo) genéticos de suscetibilidade à hanseníase

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que acomete principalmente pele (*piel*) e nervos periféricos. A doença, também conhecida como lepra, tem sido (*ha sido*) um problema de saúde ancestral para populações humanas, e apesar disso, muito pouco ainda (*aún*) se conhece sobre suas bases fisiopatológicas e epidemiológicas. Atualmente, a hanseníase ainda afeta cerca de 215 000 indivíduos em todo mundo, com a maioria dos novos casos concentrados no Brasil e na Índia.<sup>1</sup> A doença apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas que varia de acordo com a resposta imune do hospedeiro. Em um pólo desse espectro está a forma lepromatosa, sistêmica, associada com uma resposta imunológica do tipo Th2 (humoral) e no outro, a forma tuberculóide, localizada e associada com forte resposta imune do tipo Th1 (celular).<sup>2</sup>

Com a identificação do bacilo causador da hanseníase no século (*siglo*) XVII por Armauer Hansen,<sup>3</sup> confirmou-se sua natureza infecciosa e muito da investigação científica passou a se concentrar em aspectos relativos ao agente patogênico e suas propriedades, tais (*tales*) como virulência, capacidade de indução de resposta imune e resposta ao tratamento. Contudo, observações clínicas sempre indicaram que o controle da suscetibilidade a diferentes fenótipos da doença depende de características inatas ao hospedeiro, associadas a fatores ambientais e sócio-econômicos.<sup>4</sup> Por exemplo, a influência de fatores genéticos no controle da

**Angela Schneider Francio**, Candidata a mestrado, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

**Renata Helena Monteiro Sindeaux**, Especialista, candidata a doutorado, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

**Geovana Brotto Ramos**, Graduada, candidata a mestrado, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

**Vanessa Santos Sotomaior**, Doutora, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

**Vinicius Medeiros Fava**, Graduado, candidato a doutorado, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil

### Resumo

Hanseníase é uma doença (*enfermedad*) infecciosa crônica que ainda afeta (*afecta*) aproximadamente 215 000 pessoas em todo o mundo. Observações clínicas e epidemiológicas sugerem que apenas uma pequena parcela (*parte*) de indivíduos expostos ao (*a*) *Mycobacterium leprae* desenvolvem (*desarrollan*) a doença. Hoje (*Hoy*), sabe-se que mecanismos de controle da suscetibilidade a fenótipos da doença dependem, em grande parte, das características genéticas do hospedeiro. Esta revisão oferece uma síntese dos últimos avanços obtidos na (*obtenidos en el*) área a partir de estudos genéticos epidemiológicos e funcionais.

**Palavras chave:** hanseníase, formas clínicas, estudos funcionais, características genéticas do hospedeiro, polimorfismos

hanseníase *per se* (a doença independentemente de sua forma clínica) e suas formas de manifestação clínica têm sido demonstrada em estudos de agregação familiar, estudos em gêmeos (*mellizos*), análises de segregação complexa e análises de associação e ligação.<sup>5</sup>

Em 1988, foi realizada análise de segregação complexa em uma população da ilha caribenha Desirade. A prevalência de hanseníase na ilha era de aproximadamente 30/1 000 habitantes, uma das mais elevadas do mundo na ocasião. Os resultados do estudo rejeitaram (*rechazaron*) um modelo esporádico (não familiar) e indicaram uma herança mendeliana, com um gene principal co-dominante ou recessivo controlando a suscetibilidade à doença.<sup>6</sup> Mais recentemente, esse achado foi (*ese hallazgo ha sido*) em parte confirmado em estudo realizado por nosso grupo, envolvendo (*involucrando*) 76 *pedigrees* correspondentes à totalidade de uma população isolada (*aislada*) e hiperendêmica (128.2/1 000 hab.) para hanseníase localizada no Pará, norte do Brasil, que também resultou na rejeição (*rechazo*) de modelo predominantemente ambiental de controle da suscetibilidade à doença.<sup>7</sup> Importante, este estudo revelou que o efeito (*efecto*) de gene principal encontrado foi capaz de explicar integralmente a agregação familiar de casos, independentemente do compartilhamento, em uma mesma família, de variáveis não-genéticas.

Embora (*Aunque*) eficientes em indicar a existência de um controle genético da suscetibilidade à hanseníase, estes estudos observacionais são limitados em seu poder de definir a exata natureza deste efeito, como por exemplo, o número e a identidade dos genes envolvidos. Para tal, estudos genético-moleculares são necessários, e vários têm sido realizados ao longo das últimas décadas<sup>(5)</sup>. Como resultado, diversos genes, tais como o *VDR*,<sup>8</sup> *NRAMP1*,<sup>9</sup> *TAP*,<sup>10</sup> *IL10*<sup>11</sup> e variantes da região MHC/HLA<sup>12</sup> foram identificados em associação ou ligação com fenótipos da hanseníase.

Recepción: 10/8/2010 - Aprobación: 20/10/2010

Primera edición, www.siiisalud.com: 19/1/2011

Enviar correspondencia a: Marcelo Távora Mira, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, 80.215-901, Curitiba, Brasil  
m.mira@pucpr.br

Em 2001, uma primeira varredura (*barrido*) genômica para genes de suscetibilidade à hanseníase encontrou evidência de ligação entre a região cromossômica 10p13 e hanseníase paucibacilar em uma população da Índia.<sup>13</sup> O achado foi confirmado, dois anos mais tarde, em uma coleção de famílias recrutadas no Vietnã do Sul.<sup>15</sup> Recentemente, uma análise realizada em uma amostra (*muestra*) da mesma população vietnamita mostrou associação significativa entre marcadores do gene *MRC1*, localizado na região 10p13, e hanseníase *per se*.<sup>14</sup> Esse resultado argumenta a favor do *MRC1* como um gene de suscetibilidade a hanseníase *per se*; porém (*sin embargo*), não explica o pico de ligação observado nos estudos de ligação anteriores, exclusivo para famílias contendo indivíduos portadores da forma paucibacilar da doença. Até o momento, nenhum gene candidato emergiu de estudos envolvendo a região 10p13 e hanseníase pauci-bacilar.

O resultado mais importante da varredura genômica realizada na população vietnamita,<sup>15</sup> com a participação de nosso grupo, foi a localização de *loci* de suscetibilidade à hanseníase *per se* nas regiões cromossômicas 6q25-q27 e 6p21.<sup>15,16</sup> Estudos subsequentes, de mapeamento de alta densidade, levaram (*llevaron*) à identificação de variantes dos genes *PARK2/PARCRG*<sup>16</sup> e *LTA*,<sup>17</sup> respectivamente, como importantes fatores (*factores*) de risco para a doença. Atualmente, um dos focos de nosso trabalho está na completa dissecção do forte efeito de ligação observado entre a região cromossômica 6q25-q27 e hanseníase *per se*. Nossa expectativa é de que genes candidatos adicionais, localizados neste segmento cromossômico, serão (*van a ser*) descritos.

Recentemente, uma varredura genômica de associação (*Genome-Wide Association*, ou GWA), realizada em uma população chinesa identificou variações em sete genes –*CCDC122*, *CD13orf31*, *NOD2*, *TNFSF15*, *HLA-DR*, *RIPK2* e *LRRK2*– associados com a suscetibilidade à hanseníase, com resultados mais evidentes para os genes *CD13orf31*, *NOD2*, *RIPK2* e *LRRK2* e hanseníase multibacilar. Na tentativa (*En el intento*) de replicar esses achados, Wong e col. genotiparam, em uma população africana, os mesmos marcadores associados no estudo chinês. Foi novamente observada associação significativa entre hanseníase e os genes *C13orf31* e *CCDC122*, cujas variantes têm sido descritas como fatores de risco para doença de Crohn. Curiosamente, os achados para os genes *NOD2*, *RIPK2*, *TNFSF15* e *LRRK2* não foram replicados.<sup>18</sup> Segundo o pesquisador Dr. Erwin Schurr, da Universidade McGill (Montreal, Canadá), o componente genético de controle da suscetibilidade a infecções em geral é complexo, heterogêneo e modulado por fatores ambientais, como determinantes da virulência microbiana. Porém, estudos do tipo GWA, que combinam o conhecimento da sequência completa do genoma humano com o da arquitetura complexa de suas variantes mais comuns, têm se mostrado uma ferramenta poderosa para se avançar na elucidação destes fatores inatos de resistência.<sup>19</sup>

### Genética dos estados reacionais (*reaccionales*) em hanseníase

Os estados reacionais (ER) acometem cerca de 30%-50% dos pacientes que desenvolvem hanseníase<sup>4</sup> e são considerados os maiores causadores de sequelas neurológicas permanentes desde que a poliquimioterapia (PQT) foi implementada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1982. Estudos demonstram que de 16% a 56% dos pacientes apresentam perda (*pérdida*) ou diminuição de função neural periférica já no diagnóstico

de hanseníase,<sup>20</sup> em sua grande maioria devido à ocorrência (*ocurrencia*) dos ER, já (*ya*) que uma parcela considerável dos diagnósticos de ER são efetuados simultaneamente ao da doença *per se*. Estudo prospectivo realizado em uma população da Índia demonstrou que 39.4% de novos casos multibacilares desenvolveram ER e destes, 73% desenvolveram danos neurais previamente inexistentes.<sup>21</sup> Os ER ocorrem com maior frequência durante o tratamento PQT, principalmente no primeiro ano após (*luego*) o diagnóstico,<sup>22</sup> mas podem aparecer anos após o término do tratamento, no entanto, com menor frequência.<sup>23</sup>

Os mecanismos fisiopatológicos por trás dos ER ainda permanecem obscuros. As hipóteses mais aceitas (*aceptadas*) baseiam-se (*se basan*) na ativação de um processo inflamatório de forma repentina e exacerbada nas lesões pré-existentes e/ou em novas lesões, frequentemente envolvendo nervos periféricos, o que requer (*que requiere*) tratamento imediato, normalmente com corticóides, a fim de se evitar danos (*daños*) neurais permanentes. Os ER podem ser divididos em dois principais grupos: a reação reversa (RR), ou reação do tipo 1, e o eritema nodoso hansênico (ENH), também conhecido como reação do tipo 2. RR e ENH diferem na forma clínica, porém, podem ocorrer em um mesmo paciente em tempos distintos.<sup>24</sup>

Diversos estudos evidenciam níveis circulantes aumentados de citocinas Th1, tais como o TNF-alfa, INF-gamma e IL-12, em pacientes no momento do diagnóstico de RR; (rev. em<sup>25</sup>). Esta observação está de acordo com a hipótese de que a RR é uma reação de hipersensibilidade tardia a antígenos do *M. leprae*, causada pela reativação da resposta imune celular do tipo Th1. Pacientes que apresentam as formas *borderline* da doença<sup>26</sup> tem maior propensão ao desenvolvimento de RR, provavelmente devido à instabilidade no balanço (*balance*) Th1-Th2. Outros fatores como idade, índice bacilos cópico e número de lesões também estão associados à patologia.<sup>22</sup> Quanto ao ENH, acredita-se que (*se supone que*), por motivo ainda não esclarecido, ocorra a ativação Th1 em pacientes com resposta predominantemente Th2, levando à formação de imunocomplexos que causariam inflamação nas lesões, muitas vezes de repercussão sistêmica. O ENH acomete predominantemente pacientes do pólo lepromatoso da doença,<sup>23</sup> em 62.5% destes, de forma crônica.<sup>27</sup>

Apesar dos sinais e sintomas dos ER serem bem descritos, pouco tem sido explorada e hipótese da existência de fatores genéticos que levam ao desencadeamento do processo. Variações nos genes *TLR1* e *TLR2* vêm sendo demonstradas associadas à ER. A família de receptores *TLR1*, 2 e 6, envolvidos na resposta imune inata, é formada por dímeros responsáveis pelo reconhecimento de antígenos, principalmente de micobactérias.<sup>28</sup> Estudo realizado em uma amostra populacional etíope formada por 66 casos de RR e 150 controles demonstrou associação do *single nucleotide polymorphism* (SNP) *TLR2* rs3804099 com proteção [OR = 0.34 (0.17-0.68) p = 0.002] e um microssatélite próximo ao gene com susceptibilidade à RR [OR = 5.83 (1.98-17.15) p = 0.001].<sup>29</sup>

Dois SNPs não-sinônimos presentes no gene *TLR1* foram descritos associados a ER: o SNP rs5743618 (I602S) foi encontrado associado com proteção à RR [OR = 0.51 (0.29-0.87) p = 0.01] em uma população do Nepal de 206 casos de RR e 603 controles;<sup>30</sup> o SNP rs4833095 (N248S) está associado com ENH em uma população de Bangladesh de 656 controles e apenas 11 casos de ENL [OR = 0.40 (0.16-0.99)].<sup>31</sup>

Recentemente, sete dos polimorfismos do gene *NOD2* investigados na mesma população nepalesa utilizada no estudo do gene *TLR1* foram demonstrados associados a RR e ENL, o de maior (*mayor*) significância para RR foi o rs8044354 [OR = 0.74 (0.59-0.92) p = 0.005] e para ENL, o rs2287195 [OR = não demonstrado; p = 0.006].<sup>32</sup>

Apesar dos primeiros estudos sugerindo (*sugiriendo*) um controle genético em ER, há muito ainda a ser explorado. São de suma importância novas pesquisas (*investigaciones*) com o intuito (*intento*) de elucidar o mecanismo de ação dos ER, pois mesmo (*ya que aún*) em um cenário de eliminação da hanseníase, previsto pela OMS mas vista com ceticismo por muitos especialistas,<sup>33</sup> os ER continuarão a ser um grave problema de saúde pública. Portanto (*Por lo tanto*), a descrição de marcadores preditivos dos ER é um dos maiores desafios em hanseníase na atualidade. Estudos funcionais, por exemplo, podem ser uma boa ferramenta (*buena herramienta*) para contribuir na escolha (*elección*) de genes e vias candidatas à susceptibilidade a ER. Em publicação recente, o grupo liderado pela Dra. Mariane Stefani, da Universidade Federal de Goiás, Brasil, comprovou alterações, previamente descritas,<sup>34</sup> nos níveis de expressão de diversas citocinas e quimiocinas, tanto na RR1 quanto no ENH.<sup>35</sup> Genes de citocinas são bons (*son buenos*) candidatos funcionais, e vários deles estão em fase avançada de investigação, em nosso laboratório, como possíveis marcadores gênicos de risco de desenvolvimento de ER.

### Genética funcional da susceptibilidade à hanseníase

Entre as diversas estratégias possíveis para investigação dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da hanseníase, estudos genéticos em larga escala têm produzido (*han producido*) resultados promissores. Contudo (*Sin embargo*), para maioria desses genes, pouco se sabe sobre suas funções no contexto da infecção por *M. leprae*. Genes candidatos, como *IL10*, *TNFA*, *LTA*, *MRC1* e *PARK2*, vêm sendo alvo (*objetivo*) de análises funcionais cujo objetivo é entender melhor seus papéis biológicos na fisiopatologia da doença.

O gene *IL10* codifica uma citocina imunorregulatória primariamente excretada por macrófagos ativadas e células T reguladoras, envolvidas (*involucradas*) no controle da imunidade inata e imunidade mediada por células, respectivamente. Análises haplotípicas utilizando SNPs localizados na região promotora desse gene,<sup>11,36</sup> bem como estudo posterior caso-controle e de meta-análise, revelaram que o alelo -819T está associado com susceptibilidade à hanseníase. Consistentemente, dosagem (*medición*) de IL-10 em sobrenadantes de células mononucleares de sangue periférico de indivíduos carreadores do alelo -819T, estimuladas com antígenos de *M. leprae*, revelou menor produção da citocina quando comparado com células com o genótipo -819C.<sup>37</sup>

O TNF-alfa, codificado pelo gene *TNFA*, é uma citocina principalmente produzida por monócitos/macrófagos que, diferente da IL-10, tem atividade pró-inflamatória, efetora da resposta imune inata. Na hanseníase, o TNF-alfa parece estar envolvido no controle da resistência do hospedeiro ao *M. leprae*. Estudo baseado em famílias<sup>38</sup> e estudos subsequentes caso-controle<sup>39,40</sup> sugerem que o alelo -308A da região promotora do gene *TNFA* promove proteção contra hanseníase *per se*. Contudo, outros achados divergem desse resultado, e mostram o alelo -308A associado com forte resposta inflamatória contra *M. leprae*<sup>41</sup> e com susceptibilidade à forma multibacilar da infecção.<sup>42</sup> Estudo funcional indicou que portadores do

alelo -308A apresentavam uma forte reação inflamatória contra antígenos do *M. leprae* em pele. Ainda, dosagens de TNF-alfa em sobrenadante de células isoladas de biópsias de pele revelaram que pacientes classificados na forma tuberculóide expressam mais essa citocina.<sup>43</sup> Outro estudo funcional recente demonstrou que camundongos (*ratones*) *knockout* TNF<sup>-/-</sup> possuem menor capacidade de controlar a infecção por *M. leprae*, já que foi observado significativo aumento no número de bacilos durante nove meses de acompanhamento a partir da inoculação do microrganismo em suas patas.<sup>44</sup> Tais (*Tales*) achados revelam um envolvimento importante do TNF-alfa na patogênese da hanseníase; porém, o papel exato da variação -308 ainda permanece obscuro.

Outra citocina envolvida na hanseníase, a linfotóxina alfa (LT-a) é um membro da superfamília do TNF. A função da LT-a, codificada pelo gene *LTA*, é menos conhecida em comparação com o TNF- $\alpha$ . Sabe-se que é (*Se sabe que constituye*) uma citocina participante na ativação de inflamação crônica, através da regulação da expressão de moléculas de adesão, bem como de outras citocinas e quimiocinas importantes no recrutamento de linfócitos<sup>45</sup> e na resposta contra patógenos intracelulares.<sup>46</sup> Alcáiz e col. relacionaram o SNP *LTA*+80 com maior risco à hanseníase, principalmente em populações de casos jovens.<sup>17</sup> O papel biológico deste SNP já havia sido testado *in vitro* em linhagens de células B, transfectadas para expressar os alelos *LTA*+80A ou *LTA*+80C, revelando que o primeiro é capaz de suprimir a expressão de LT-a. Outro estudo com camundongos *knockout* LT-a<sup>-/-</sup> infectados com *M. leprae* mostrou uma diminuição na ativação de células T, conseqüentemente uma menor resposta inflamatória na fase (*en la etapa*) crônica da infecção.<sup>44</sup>

Mais recentemente, estudos buscaram entender o papel biológico do gene *MRC1* na hanseníase. Esse gene codifica um receptor de manose (RM), membro da família dos receptores de superfície celular de lectina tipo-1 em humanos. Apesar dos RMs não serem (*no son*) receptores intermediários da fagocitose, são expressos em células especializadas, como macrófagos e células dendríticas. Esses receptores são capazes de reconhecer e se ligar (*y se ligan*) a padrões moleculares associados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns* - PAMPs), como resíduos de manose, fucose e N-acetil-glucosamina,<sup>47,48</sup> evento chave (*clave*) no desencadeamento da resposta imune inata. Alter e col.<sup>14</sup> analisaram polimorfismos do éxon 7 do gene *MRC1* em amostras de famílias de indivíduos afetados por hanseníase do Vietnã e em amostras (*muestras*) caso-controle do Brasil. Os achados revelaram o haplótipo G396-A399-F407 associado a hanseníase *per se* e à doença multibacilar. Já o haplótipo S396-A399-F407 apareceu com maior frequência no grupo controle. Os mesmos pesquisadores partiram em seguida para uma abordagem (*abordaje*) funcional, realizando ensaios de associação com células recombinantes construídas para super-expressar os haplótipos citados anteriormente. Após ensaios celulares com ligantes clássicos de MR (ovoalbumina e zimosan) e ainda com *M. leprae* e *B. bovis* BCG, não verificou-se diferenças significativas entre as variantes em relação a capacidade celular de ligação e internalização. Esses achados funcionais sugerem que o efeito desses haplótipos possa ser indireto, e que o processo de internalização do *M. leprae* ou de outros patógenos dependa de outras moléculas, além dos MRs.

Um dos genes de grande interesse do nosso grupo é o *PARK2*, associado ao controle da susceptibilidade à hanseníase *per se*.<sup>16</sup> O gene *PARK2* codifica uma enzima

altamente conservada denominada parquína, uma ubiquitina ligase (E3) de 465 aminoácidos e 52-kDa.<sup>49,50</sup> A parquína é expressa em vários tecidos (*tejidos*) e tipos celulares, incluindo (*que incluyen*) os neurônios dopaminérgicos presentes na *substantia nigra* do mesencéfalo e células de Schwann do sistema nervoso periférico.<sup>16,52</sup> Por ser uma E3, a parquína classicamente é responsável pela ubiquitinação de proteínas-alvo, dirigindo-as (*dirigiéndolas*) para degradação no proteossomo.<sup>49,50</sup> A ubiquitinação de proteínas, além de sinalizar para a degradação, regula diversos processos celulares, como reparo de DNA recém-replicado (*recién replicado*), endocitose, tráfego de proteínas, degradação lisossomal, apoptose, apresentação de antígeno e transcrição.<sup>53,54</sup> Estudos recentes utilizando diferentes modelos celulares e animais mostram que a parquína é uma proteína multifuncional, e destacam seu papel na regulação da integridade mitocondrial frente ao estresse oxidativo e fosforilação oxidativa. Variantes do gene *PARK2* são capazes que elevar o estresse oxidativo, conseqüentemente causando danos celulares indiretos e até morte celular.<sup>55,56</sup>

Não se sabe quais as conseqüências biológicas da presença de variações genéticas no gene *PARK2* sobre o funcionamento das células em geral, e das células-alvo do *M. leprae* em particular. Indiretamente, a inibição do proteossomo de macrófagos infectados com *M. leprae* reduz o índice de apoptose celular, além (*además*) de alterar o perfil de produção de certas citocinas.<sup>57</sup> É possível que variações no gene *PARK2* alteram a função normal dos macrófagos, modificando sua resposta frente ao desafio com antígenos do *M. leprae*. Este efeito poderia ser espe-

cífico ao *M. leprae*, ou pode ser comum a outros microorganismos patogênicos. Estudo genético independente demonstrou associação entre aqueles polimorfismos de *PARK2/PACRG* encontrados primeiramente nos estudos com hanseníase e a febre tifóide e paratifóide, infecções causadas pelos patógenos intracelulares *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi*, respectivamente.<sup>58</sup> Em nosso grupo, macrófagos primários contendo mutações no gene *PARK2*, e linhagens monocíticas transfectadas com RNAs de interferência para este gene vêm sendo desafiados (*están siendo provocados*) com *M. leprae*; em seguida, ensaios funcionais são aplicados, com o objetivo de se avançar (*avanzar*) no entendimento da função da proteína parquína na resposta imunológica do hospedeiro frente ao patógeno.

### Considerações finais

Ao longo (*A lo largo*) dos últimos anos, um sólido corpo de evidências acumulou-se em favor de um papel crucial da genética do hospedeiro no controle da suscetibilidade à hanseníase. Porém, esses estudos não explicam na totalidade porque certos indivíduos adoecem (*se enferman*) com mais facilidade, progridem (*progresan*) para diferentes formas clínicas da doença ou desenvolvem episódios reacionais. A combinação de estudos genéticos e funcionais pode ser uma poderosa ferramenta (*herramienta poderosa*) na dissecação de vias metabólicas envolvidas na fisiopatologia da doença. Além disso os conhecimentos produzidos podem ter impacto direto sobre a saúde do paciente na forma de melhores estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.sic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

### Bibliografía

1. Leprosy fact sheet (revised in February 2010). Wkly Epidemiol Rec 85(6):46-8, 2009.
2. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis 34(3):255-73, 1966.
3. Hansen GA. Spedalskhedens Arsager. Norsk Magazin for Laegevidenskaben 1874 1955:76-9.
4. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. Clin Microbiol Rev 19(2):338-81, 2006.
5. Mira MT. Genetic host resistance and susceptibility to leprosy. Microbes Infect 8(4):1124-31, 2006.
6. Abel L, Demenis F. Detection of major genes for susceptibility to leprosy and its subtypes in a Caribbean island: Desirade island. Am J Hum Genet 42(2):256-66, 1988.
7. Lazaro FP, Werneck RI, Mackert CC, Cobat A, Prevedello FC, Pimentel RP, et al. A major gene controls leprosy susceptibility in a hyperendemic isolated population from north of Brazil. J Infect Dis 201(10):1598-605.
8. Roy S, Frodsham A, Saha B, Hazra SK, Mascie-Taylor CG, Hill AV. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. J Infect Dis 179(1):187-91, 1999.
9. Meisner SJ, Mucklow S, Warner G, Sow SO, Lienhardt C, Hill AV. Association of NRAMP1 polymorphism with leprosy type but not susceptibility to leprosy per se in west Africans. Am J Trop Med Hyg 65(6):733-5, 2001.
10. Rajalingam R, Singal DP, Mehra NK. Transporter associated with antigen-processing (TAP) genes and susceptibility to tuberculoid leprosy and pulmonary tuberculosis. Tissue Antigens 49(2):168-72, 1997.
11. Moraes MO, Pacheco AG, Schonkeren JJ, Vanderborcht PR, Nery JA, Santos AR, et al. Interleukin-10 promoter single-nucleotide polymor-

12. Vanderborcht PR, Pacheco AG, Moraes ME, Antoni G, Romero M, Verville A, et al. HLA-DRB1\*04 and DRB1\*10 are associated with resistance and susceptibility, respectively, in Brazilian and Vietnamese leprosy patients. Genes Immun 8(4):320-4, 2007.
13. Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, Balakrishnan K, Ghei S, Fisher SE, et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. Nat Genet 27(4):439-41, 2001.
14. Alter A, De Leseleuc L, Van Thuc N, Thai VH, Huong NT, Ba NN, et al. Genetic and functional analysis of common MRC1 exon 7 polymorphisms in leprosy susceptibility. Hum Genet 127(3):337-48.
15. Mira MT, Alcais A, Van Thuc N, Thai VH, Huong NT, Ba NN, et al. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population. Nat Genet 33(3):412-5, 2003.
16. Mira MT, Alcais A, Nguyen VT, Moraes MO, Di Flumeri C, Vu HT, et al. Susceptibility to leprosy is associated with *PARK2* and *PACRG*. Nature 427(6975):636-40, 2004.
17. Alcais A, Alter A, Antoni G, Orlova M, Nguyen VT, Singh M, et al. Stepwise replication identifies a low-producing lymphotoxin-alpha allele as a major risk factor for early-onset leprosy. Nat Genet Apr;39(4):517-22, 2007.
18. Wong SH, Hill AV, Vannberg FO. Genomewide association study of leprosy. N Engl J Med 362(15):1446-7; author reply 7-8.
19. Schurr E, Gros P. A common genetic fingerprint in leprosy and Crohn's disease? N Engl J Med 361(27):2666-8, 2009.
20. Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. Lancet 10;363(9416):1209-19, 2004.
21. Smith WC, Nicholls PG, Das L, Barkatki P,

- Suneetha S, Suneetha L, et al. Predicting neuropathy and reactions in leprosy at diagnosis and before incident events-results from the INFIR cohort study. PLoS Negl Trop Dis 3(8):e500, 2009.
22. Ranque B, Nguyen VT, Vu HT, Nguyen TH, Nguyen NB, Pham XK, et al. Age is an important risk factor for onset and sequelae of reversal reactions in Vietnamese patients with leprosy. Clinical Infectious Diseases 44(1):33-40, 2007.
23. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. Anais Brasileiro de Dermatologia 83(1):75-82, 2008.
24. Moraes MO, Sampaio EP, Nery JA, Saraiva BC, Alvarenga FB, Sarno EN. Sequential erythema nodosum leprosum and reversal reaction with similar lesional cytokine mRNA patterns in a borderline leprosy patient. Br J Dermatol 144(1):175-81, 2001.
25. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. Clin Microbiol Rev 19(2):338-81, 2006.
26. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. International Journal of Leprosy and others Mycobacterium Diseases 34(3):255-73, 1966.
27. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. Am J Trop Med Hyg 74(5):868-79, 2006.
28. Vasselon T, Detmers PA. Toll receptors: a central element in innate immune responses. Infect Immun 70(3):1033-41, 2002.
29. Bochud PY, Hawin TR, Siddiqui MR, Saunderson P, Britton S, Abraham I, et al. Toll like receptor 2 (TLR2) polymorphisms are associated with reversal reaction in leprosy. The Journal of Infectious Diseases 197(2):253-61, 2008.

# El sueño, el estrés y las conductas alimentarias predicen la concentración en la escuela

## *Sleep, stress and eating attitudes predict concentration at school*



**Frank Lindblad**

MD, PhD, professor. Department of Neuroscience, Child and Adolescent Psychiatry, University of Uppsala, Uppsala, Suecia

**Lena Backman**, Research Assistant, Stockholm University, Estocolmo, Suecia  
**Anders Lundin**, Public Health Sciences, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia  
**Torbjörn Åkerstedt**, PhD, Professor, Director, Stockholm University, Estocolmo, Suecia

### Abstract

**Background:** *Sleep, stress and eating habits may affect concentration in school. These factors are probably interrelated, but have never been studied together as predictors of concentration. The purpose of this study, based on secondary analysis of previously collected data, was to evaluate if/how low sleep quality, perceived stress and negative attitudes to eating at school predict self-reported concentration difficulties in school in 11-15-year-olds.* **Methods:** *1 124 students (grades 6-9) from 14 schools (a representative sample from a metropolitan area) filled in a questionnaire at school with questions about socio-demographic data, sleep, perceived stress, school eating attitudes and concentration in school.* **Results:** *Logistic regression analysis with mutual adjustment for all predictors, as well as for grade and gender yielded an odds ratio (OR) for the stress component «pressure» of 3.05 (95% confidence interval [CI] = 2.13-4.38), OR = 1.70 (1.20-2.42) for school eating attitude, and OR = 2.57 (1.78-3.71) for difficulties sleeping.* **Conclusion:** *Sleep, stress, and eating attitudes independently seem to predict perceived problems of concentration in school, suggesting that a multi-focus approach of life-style patterns may be suitable when trying to improve students' ability to concentrate in school.*

**Key words:** sleep, stress, eating, concentration, school



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

La atención es una habilidad clave para alcanzar un rendimiento escolar exitoso.<sup>1</sup> Hay asimismo datos firmes de una asociación entre una serie de indicadores de sueño insuficiente y bajo rendimiento escolar en adolescentes.<sup>2,3</sup> Probablemente, esta asociación está mediada por la relación entre el sueño y la atención; la pérdida del sueño tiene efectos particularmente notables en las pruebas neuropsicológicas que requieren atención (tiempo de re-

### Resumen

**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, para predecir 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 en la escuela autoinformadas por 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 95] = 2.13-4.38); OR = 1.70 (1.20-2.42) para las actitudes alimentarias escolares, y OR = 2.57 (1.78-3.71) para las dificultades para dormir. **Conclusión:** El sueño, el estrés y las actitudes alimentarias parecen predecir independientemente 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.

**Palabras clave:** sueño, estrés, ingesta, concentración mental, rendimiento escolar

acción a una orden, vigilancia, seguimiento).<sup>4</sup> Esta relación fue confirmada en muchos estudios experimentales en niños. La restricción prolongada del sueño (6.5 horas por noche durante 6 noches en niños de 11 a 13 años) dificultó la atención,<sup>5</sup> y la restricción aguda del sueño durante una noche (5 horas en la cama, en niños de 10 a 14 años) dificultó las funciones cognitivas superiores relacionadas con la atención.<sup>6</sup> Una moderada restricción acumulativa (una hora) o extensión (una hora) durante tres noches produjo diferentes rendimientos entre los grupos sobre la base de las pruebas cognitivas de importancia tanto para la atención como para el rendimiento escolar.<sup>7</sup>

Los hallazgos de los estudios naturalistas sobre la asociación entre la calidad del sueño y la atención no son concluyentes. En un estudio, 811 niños israelíes (de 10 a 12 años) completaron un cuestionario; no se encontró relación entre las horas de sueño y de concentración, pero los niños que tenían que empezar temprano y, como consecuencia dormían menos (24 minutos en promedio) que los grupos de comparación, tuvieron dificultades de con-

Recepción: 23/4/2010 - Aprobación: 9/11/2010  
 Primera edición, www.siiicsalud.com: 22/11/2010

Enviar correspondencia a: Frank Lindblad, University of Uppsala, SE-751 85, Uppsala, Suecia  
 frank.lindblad@stressforskning.su.se

**Patrocinio:** El estudio fue financiado por una beca del Stockholm County Council (SLL, Folkhälsoanslaget). El puesto de investigación de Frank Lindblad es financiado por el Swedish Council for Working Life and Social Research (2006-0197).

**Agradecimiento:** Nos gustaría expresar nuestra gratitud a todos los estudiantes que participaron en este estudio, al personal de las escuelas participantes, y a Magnus Alderling, de valiosa ayuda con los análisis estadísticos.



centración en la escuela.<sup>8</sup> En un estudio con 449 niños holandeses (de 9 a 14 años) se compararon los datos del cuestionario sobre el sueño con los resultados de una prueba de atención.<sup>9</sup> No se encontró relación entre el tiempo en la cama y la calidad del sueño por un lado, y la atención, por el otro.

Como es habitual, los estudios sobre la relación entre el sueño y el rendimiento escolar no consideraron otras variables del estilo de vida, tales como el estrés percibido y los hábitos alimentarios.<sup>3</sup> Una excepción es el estudio de Trockel y col., que informó sobre una serie de factores de estilo de vida en relación con los promedios de calificaciones en 185 estudiantes universitarios de primer año.<sup>10</sup> Los hábitos del sueño implicaron la mayor cantidad de variación, mientras que, por ejemplo, los hábitos alimentarios y el estrés percibido no tuvieron relación con los promedios de calificaciones.

Según lo que sabemos, no se utilizó un enfoque similar en los estudios naturalistas basados en la escuela como medida de evolución.

El estrés es sin duda una causa de deterioro del sueño.<sup>11</sup> La relación podría estar mediada por mecanismos relativos a cómo sobrellevarlo. Por ejemplo, "el manejo del estrés", fue el predictor más fuerte (*odds ratio* [OR] 7.6 [5.3-10.8]) de "sueño adecuado" (6 a 8 horas cada noche) entre algunos comportamientos relacionados con la salud de adolescentes taiwaneses (13 a 18 años).<sup>12</sup> En un estudio sobre el estrés, el rendimiento académico de los estudiantes con afrontamiento poco emocional (según el inventario COPE) mejoró su calidad de sueño. Por el contrario, los estudiantes con afrontamiento muy emocional dormían mal.<sup>13</sup> La inhibición de la liberación de glucocorticoides que caracteriza el sueño nocturno inicial es importante para la consolidación de la memoria y por lo tanto también para los logros escolares.<sup>2</sup>

Las conductas alimentarias están muy relacionadas con las características del sueño. En una encuesta sobre 106 297 adolescentes japoneses, el OR de una serie de variables del sueño (el más alto para "dificultad de iniciar" el sueño, OR 2.1 [2.0-2.2]) resultó elevado para los adolescentes que desayunaban "ocasionalmente".<sup>14</sup> Los autores también informaron un mayor riesgo de una serie de variables relacionadas con la salud mental y propusieron para la investigación futura, que también debe ser evaluada la presión impuesta por la escuela y la sociedad. En el estudio de Taiwán, referido en el párrafo anterior, la promoción de la "nutrición" saludable (un concepto amplio que incluye los hábitos alimentarios así como aspectos nutricionales en el sentido más restringido de la palabra) también pronosticó "un sueño adecuado" (OR 3.0 [2.2-4.1]).<sup>12</sup> Además, la restricción del sueño condujo a un aumento de los niveles de grelina y una disminución de leptina, que genera un mayor apetito.<sup>15</sup> El mismo estudio también demostró que el hambre aumenta por falta de sueño.

Tanto el estrés como las conductas alimentarias se relacionaron con el rendimiento escolar. Las expresiones de estos dos conceptos también están relacionadas entre sí. Por ejemplo, la dieta (ingesta de más alimentos grasos y menos frutas y verduras, más colaciones y menos desayuno diario) se relacionó con el estrés.<sup>16</sup> Por lo tanto, el estrés repercute sobre la alimentación de forma poco saludable.

El estrés leve, inducido por el impacto emocional de un texto o mediante una inyección de adrenalina, aumenta la capacidad de memorizar el texto.<sup>17</sup> La reducción de los niveles de cortisol, obtenida por inyección intravenosa de metirapona, inhibe la memoria de trabajo verbal que es

de vital importancia para la atención. Este efecto puede ser revertido mediante la inyección intravenosa de cortisol.<sup>18</sup> Los estudiantes que percibieron estrés en una evaluación escolar no funcionan tan bien como los estudiantes no estresados. Una explicación de esto es que la memoria activa está ocupada por pensamientos irrelevantes, como la preocupación sobre el rendimiento y un posible fracaso.<sup>19</sup> Un mayor nivel de estrés percibido (que corresponde a niveles altos de cortisol) restringe tanto la capacidad de evaluar la información, como la capacidad para crear una memoria explícita de la información.<sup>20</sup>

La conducta alimentaria podría influir en el rendimiento escolar de varias formas, por ejemplo, a través de las pautas dietarias, la composición de los nutrientes y aditivos.<sup>21</sup> Un estado alimentario mediocre, a menudo significa una mayor sensibilidad hacia varias conductas alimentarias subóptimas.

Dado que la atención podría estar influida por varios factores –por lo general estudiados separadamente– este estudio tuvo como objetivo analizar la interacción entre el sueño, el estrés percibido, la conducta alimentaria y la atención. Datos recogidos previamente sobre los efectos del ruido durante las comidas de la escuela fueron utilizados para un análisis secundario. El principal interrogante fue:

¿En qué medida la mala calidad del sueño, el estrés percibido y las actitudes alimentarias en la escuela predicen dificultades de concentración en niños de 11 a 15 años?

## Métodos

Todos los directores de las escuelas en el condado de Estocolmo fueron contactados por correo durante 2005 con una invitación para las escuelas de la región cuyos estudiantes estuvieran incluidos en el programa obligatorio (hasta noveno grado) a participar en un proyecto sobre el ruido en el comedor como tema principal.

De los que querían participar, fue seleccionada una muestra representativa de 14 escuelas con los estudiantes de sexto a noveno grados, con los siguientes criterios:

- Tamaño (la mitad de las escuelas tenían más de 500 estudiantes)
- Grado (once escuelas con programas completos desde el primer grado, tres escuelas de nivel 6 y superior. [6-9, 6-9 y 6-7])
- Perfil de enseñanza (once escuelas de la comunidad, dos escuelas privadas y una escuela con un enfoque de ideología especial sobre la enseñanza)
- Localización (diez escuelas de la comunidad de Estocolmo y cuatro de los suburbios del condado)
- Número de estudiantes con lengua materna diferente del sueco (seis escuelas < 10%, cinco escuelas de 10-50% y tres escuelas > 50%).

En cada una de estas escuelas, las clases fueron seleccionadas al azar. Completaron el cuestionario 1 124 estudiantes (tasa de respuesta del 98%); 49% eran niñas. La distribución entre los grados fue: 6° grado, 30%; 7° grado, 28%; 8° grado, 21%; 9° grado, 22%. El 62% respondió que "nunca" habla otro idioma distinto del sueco en el hogar, el 20% "a veces" y un 18% "a menudo".

Las preguntas estaban incluidas en un conjunto más amplio, centrado en el ruido durante las comidas escolares, y consideraron los siguientes aspectos:

- Los datos sociodemográficos: sexo, grado y uso de otra lengua distinta del sueco en el hogar (utilizado como sustituto de origen cultural no sueco).
- El sueño (4 aspectos, ver Tabla 1).
- El estrés (12 aspectos, pero sólo 11 se utilizaron en los análisis después del análisis factorial descrito con anteriori-

# La pesquisa correcta durante el embarazo es fundamental para prevenir la sífilis congénita

## *The importance of congenital screening syphilis during pregnancy*

Stefania Zauli

MD, Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia

Antonietta D'Antuono, Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia

Sara Bellavista, Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia

Iria Neri, Dermatological Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italia

### Abstract

*Syphilis is a venereal disease caused by T. pallidum; its incidence has been increasing during the last two decades. An affected pregnant woman, not correctly treated, may transmit the disease to the foetus through trans-placental transmission. At least two-thirds of newborns of women with syphilis during pregnancy are affected by one of these problems: foetal hydrops, intrauterine death, prematurity, low birth weight, congenital syphilis. Newborns can be asymptomatic at birth and develop clinical manifestations after some weeks. Congenital syphilis is defined as early, if present at birth or in the first 2 years of life; or as late, if it appears after 2 years of age. The most frequent clinical signs are reticulo-endothelial anomalies, skin involvement, skeletal involvement, neurosyphilis, teeth and eyes anomalies. Diagnosis of congenital syphilis is not easy and is based on clinical examination, echography, blood examination, serology of the child compared to maternal serology, bones X-ray, and liquor examination. Treatment consists in administration of penicillin. Congenital syphilis may be prevented. A correct screening during pregnancy and an adequate prenatal care are the only ways to reduce incidence of congenital syphilis.*

**Key words:** congenital syphilis, prenatal care, prevention



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

La sífilis es una enfermedad venérea causada por *Treponema pallidum*; su incidencia siempre ha sido elevada en las regiones en vía de desarrollo y, durante las últimas dos décadas, aumentó en los países occidentales. Las mujeres pueden transmitir la sífilis a sus hijos durante el embarazo.

La sífilis se define como "congénita" cuando se transmite de modo transplacentario (entre la novena semana de gestación y el fin del embarazo) o "adquirida" si se transmite durante el parto cuando la madre presenta lesiones genitales.

La transmisión es posible durante todo el embarazo, pero las manifestaciones clínicas varían para cada trimestre: durante el primero y el segundo trimestre existe una elevada tasa de mortalidad prenatal y perinatal y de morbilidad

### Resumen

La sífilis es una enfermedad venérea causada por *Treponema 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.

**Palabras clave:** sífilis congénita, control prenatal, prevención

neonatal, mientras que durante el tercer trimestre la mayor parte de los niños son asintomáticos.

La sífilis puede transmitirse al feto en cada estadio de la infección no tratada de la madre. El riesgo de transmisión fetal es de 70% a 100% en el caso de la sífilis primaria y secundaria, de 40% en la sífilis temprana latente (1 año o menos desde la infección) y de 10% en la sífilis latente tardía (transcurrido más de 1 año desde la infección).

En consecuencia, puede confirmarse la validez de la "ley de Kassovitz": cuanto mayor es el intervalo entre la infección materna y el embarazo, menor es el riesgo para el feto y el neonato.

Si la sífilis durante el embarazo no se diagnostica, no es tratada o la terapia resulta inapropiada, puede desencadenarse el aborto, hidropesía fetal no inmune, muerte perinatal, nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y sífilis congénita.

### Epidemiología

La sífilis es una enfermedad de difusión mundial, con mayor prevalencia en los países no industrializados. La

Recepción: 6/3/2010 - Aprobación: 27/8/2010

Primera edición, www.siicsalud.com: 22/9/2010

Enviar correspondencia a: Sara Bellavista, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, 40138, Bologna, Italia

sarabellavista@yahoo.it

dad). Cuatro elementos que reflejan la "activación": me apresuro aunque no tenga que hacerlo; como rápidamente incluso si no tengo hambre; vivo a gran velocidad todos los días; me resulta difícil relajarme. Siete aspectos que reflejan la "presión": hago demasiadas cosas al mismo tiempo; no me alcanza el tiempo; me siento presionado por las demandas de la escuela; me siento presionado por la demanda hogareña; me siento presionado por mis exigencias internas; me siento impotente; nunca me siento realmente libre.

- Las conductas alimentarias en la escuela (3 aspectos, véase Tabla 1).

- Dificultades de concentración (1 aspecto): Me resulta difícil concentrarme en mis tareas.

Se pidió a los niños que informen la actividad relacionada con el sueño, el estrés y los aspectos de concentración de "las últimas semanas". Para los demás puntos no se definió un tiempo específico. Todos los elementos de análisis utilizados en este estudio –excepto los relacionados con antecedentes y sobre la frecuencia de comidas en la escuela– tuvieron cinco respuestas alternativas: nunca, raramente, a veces, a menudo y siempre. La pregunta sobre la frecuencia de comidas tenía cuatro alternativas: todos los días escolares; 3 a 4 veces por semana; 1 a 2 veces por semana; nunca. La pregunta sobre "lengua hablada en el hogar" tenía tres alternativas: nunca, a veces, a menudo.

Para los análisis se utilizaron varios índices. Dos de ellos se llevaron a cabo sobre la base de un índice de estrés con dos subescalas, como se presentó en una publicación anterior: la presión y la activación (véase arriba). Además del índice de sueño, basado en cuatro preguntas sobre el sueño, se implementó el "índice de actitud alimentaria en la escuela", basado en las tres preguntas pertinentes (véase Tabla 1).

**Tabla 1.** Matriz rotada del factor para los ítems que constituyen los índices para la "calidad del sueño" y "actitudes alimentarias en la escuela".

Calidad del sueño	Carga
Me resulta difícil dormir cuando voy a la cama.	0.80
Mi sueño es inquieto y poco profundo.	0.82
Me levanto muy temprano en las mañanas y es difícil volver a dormirme.	0.63
No me siento descansado cuando me despierto, aunque fui a la cama temprano.	0.67
<b>Conductas alimentarias en la escuela</b>	
¿Crees que la comida de la escuela sabe bien?	0.86
¿Crees que comiste lo suficiente cuando sales del comedor?	0.86
¿Con qué frecuencia almuerzas en el salón del comedor de la escuela?	0.75

### Procedimiento

Se visitó cada escuela participante en dos ocasiones con al menos una semana entre las visitas. Inicialmente se dio información oral a los estudiantes sobre el proyecto y se envió una carta de información para que llevar a sus casas que incluía un formulario de consentimiento escrito. En la segunda visita se ofreció, a los estudiantes que participaron voluntariamente, información oral complementaria sobre el objetivo del estudio. Se les dio instrucciones acerca de cómo utilizar el cuestionario y luego lo completaron en sus aulas tras la pausa del almuerzo. Todos los estudiantes fueron informados antes de distribuir los cuestionarios que tenían tres formas de abstenerse de participar: mediante la carta de los padres, por decisión personal explícita de no participar o no llenando el cuestionario.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Regional, n° 2005/651-31.

### Análisis de datos

Se realizó el análisis factorial tentativamente utilizando el método de máxima probabilidad y rotación varimax con normalización de Kaiser. Se incluyeron todos los ítems. Se utilizó el alfa de Cronbach como un indicador de la coherencia interna. Se calculó la suma promedio de los elementos en cada factor. Se excluyeron los individuos con más del 50% de los ítems sin completar en un factor. Se utilizó un método de regresión logística para predecir la concentración. Se usaron como predictores: el sexo, el grado, el lenguaje, la presión, la activación, la actitud alimentaria en la escuela y la calidad del sueño. Se realizaron todos los análisis estadísticos con el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 15.0, Chicago, IL, EE.UU.).

**Tabla 2.** Medias y desviaciones estándar (DE) de las variables independientes (presión, activación, calidad del sueño y actitudes alimentarias en la escuela) y la variable dependiente (dificultades de concentración).

Variable	n	Medias	DE
Presión	1077	2.31	0.91
Activación	1081	2.20	0.90
Calidad de sueño	1078	2.19	0.90
Conductas alimentarias en la escuela	1122	2.52	0.79
Dificultades de concentración	1087	2.30	1.18

**Tabla 3.** Las puntuaciones medias de las dificultades de concentración percibida (1 = nunca, 5 = siempre) y –entre paréntesis– error estándar (EE) para las niñas y niños en diferentes grados y para cada variable independiente (divididos: baja / alta o negativo / positivo).

Presión				
Grado	Niñas		Niños	
	Baja presión Puntuación (EE)	Alta presión Puntuación (EE)	Baja presión Puntuación (EE)	Alta presión Puntuación (EE)
6	2.00 (0.08)	2.84 (0.19)	1.77 (0.08)	3.14 (0.24)
7	2.01 (0.09)	3.18 (0.18)	1.78 (0.09)	3.38 (0.28)
8	2.20 (0.14)	3.30 (0.16)	1.96 (0.11)	3.19 (0.29)
9	2.59 (0.16)	3.26 (0.16)	2.12 (0.12)	3.37 (0.16)
Activación				
Grado	Niñas		Niños	
	Activación baja Puntuación (EE)	Activación alta Puntuación (EE)	Activación baja Puntuación (EE)	Activación alta Puntuación (EE)
6	1.96 (0.08)	3.00 (0.14)	1.70 (0.08)	3.00 (0.22)
7	2.06 (0.10)	3.05 (0.18)	1.84 (0.09)	3.00 (0.35)
8	2.35 (0.12)	3.50 (0.21)	2.01 (0.11)	3.14 (0.37)
9	2.68 (0.14)	3.34 (0.19)	2.20 (0.11)	3.29 (0.20)
Calidad del sueño				
Grado	Niñas		Niños	
	Mala calidad de sueño Puntuación (EE)	Buena calidad de sueño Puntuación (EE)	Mala calidad de sueño Puntuación (EE)	Buena calidad de sueño Puntuación (EE)
6	1.98 (0.08)	2.71 (0.17)	1.81 (0.09)	2.83 (0.25)
7	1.95 (0.10)	3.11 (0.15)	1.80 (0.09)	3.50 (0.29)
8	2.36 (0.12)	3.40 (0.21)	2.03 (0.12)	3.10 (0.33)
9	2.74 (0.13)	3.42 (0.23)	2.23 (0.10)	3.56 (0.25)
Actitud alimentaria en la escuela				
Grado	Niñas		Niños	
	Positiva Puntuación (EE)	Negativa Puntuación (EE)	Positiva Puntuación (EE)	Negativa Puntuación (EE)
6	2.10 (0.08)	2.32 (0.21)	1.91 (0.09)	2.26 (0.27)
7	2.20 (0.10)	2.81 (0.25)	1.84 (0.10)	2.53 (0.24)
8	2.65 (0.12)	2.74 (0.35)	2.05 (0.13)	2.73 (0.25)
9	2.79 (0.12)	3.74 (0.30)	2.23 (0.11)	3.13 (0.21)

### Resultados

El análisis factorial con respecto a las variables en la calidad del sueño mostró un factor con un valor Eigen de

**Tabla 4.** Odds ratio para los problemas de concentración.

Variable	No ajustada		Totalmente ajustada	
	OR	IC	OR	IC
Sexo (varón frente a mujer)	0.57	0.45-0.71	0.63	0.47-0.84
Grado (7 vs. 6)	1.08	0.77-1.50	0.97	0.66-1.42
Grado (8 vs. 6)	1.73	1.21-2.45	1.51	1.01-2.28
Grado (9 vs. 6)	2.58	1.83-3.64	1.99	1.34-2.97
Lenguaje* (a veces frente a nunca)	1.00	0.73-1.37	-	-
Lenguaje* (a menudo frente a nunca)	0.91	0.66-1.26	-	-
Presión	7.09	5.21-9.67	3.03	2.12-4.35
Activación	5.25	3.85-7.15	2.37	1.65-3.41
Calidad de sueño	5.14	3.74-7.05	2.60	1.80-3.75
Conductas alimentarias en la escuela	2.24	1.66-3.01	1.71	1.20-2.44

\* «Lenguaje» significa con qué frecuencia el niño habla otra lengua diferente del sueco en su casa.

OR = odds ratio; IC = intervalo de confianza del 95%. Incluye todas las variables de ajuste en la tabla.

2.2 (Tabla 1). Todos los ítems presentaron cargas de factor aceptable y fueron incluidos en un índice de calidad del sueño con un alfa de Cronbach = 0.70. El análisis factorial para las variables "conductas alimentarias en la escuela" dio un factor con valor Eigen de 2.1 (Tabla 1). Todos los ítems presentaron cargas de factor aceptables y se incluyeron en el índice de actitudes alimentarias en la escuela con un alfa de Cronbach de 0.77.

En la Tabla 2 se presentan las medias y las desviaciones estándar de los índices así construidos, como también aquellas relacionadas con los índices de activación y de presión y la variable dependiente (dificultades de concentración).

Para los análisis posteriores las puntuaciones de los índices fueron dicotomizadas en un valor umbral de 3.0. Así, el grupo expuesto varió entre 3.01 y 5. Este grupo constituía un quinto o un poco más de los entrevistados (26% de presión, 23% de activación, 22% de calidad del sueño y 21% de actitudes alimentarias en la escuela). Las calificaciones del ítem de concentración se dividieron también con las alternativas "a veces", "a menudo" y "siempre", que constituyeron el 38%.

En la Tabla 3 se resumen los resultados con las puntuaciones de medias y errores estándar de las dificultades de concentración percibidas según el sexo y los diferentes grados en relación con los cuatro índices.

La Tabla 4 presenta los resultados del análisis de regresión logística que calcula el riesgo de dificultades de concentración. El ítem "lenguaje" (como condición de inmigración al usar otra lengua distinta del sueco en el hogar) en el análisis univariado no fue significativo y no se ingresó en la regresión paso a paso. Las niñas tuvieron mayor riesgo y los riesgos también aumentaron con el grado. El ítem "presión" mostró el más alto riesgo y "actitudes alimentarias en la escuela" el más bajo, pero aun con un odds ratio (OR) significativo.

## Discusión

La principal observación fue la contribución independiente del sueño, el estrés y los hábitos alimentarios en la predicción de problemas de concentración en la escuela. El estrés fue el mayor contribuyente, pero los OR fueron relativamente elevados en las tres variables predictoras. Los resultados coinciden con trabajos anteriores, pero aquí demostramos –además– que hay un efecto simultáneo de los tres índices.

El concepto de estrés utilizado en este artículo se definió estrictamente, centrado en las demandas y reacciones a las demandas (presiones) y una sensación de estar co-

riando siempre, de no ser capaz de relajarse (activación). Cabe señalar que la definición de estrés varía en otros estudios y puede significar otros problemas como salud mental/enfermedad mental.<sup>14</sup> Como se señaló anteriormente, es importante tener en cuenta el impacto de las demandas al evaluar los efectos del sueño sobre el rendimiento escolar.<sup>14</sup> La activación en su forma benigna es probablemente una condición necesaria para la adaptación a las tareas intelectualmente exigentes de la escuela, pero reacciones generalizadas de mayor estrés –según la medición en saliva de los niveles de cortisol y la vasoconstricción periférica– también pueden relacionarse con la ansiedad y constituyen un obstáculo para el rendimiento académico.<sup>23,24</sup>

A pesar de las contribuciones independientes de los tres predictores se puede plantear la hipótesis de que el estrés también puede ser una de las causas de los trastornos del sueño, ya que los dos tuvieron una relativamente alta correlación en este estudio. También se podría especular que es posible una causalidad inversa, ya que la pérdida de sueño tiene efectos sobre el estado de ánimo.<sup>25</sup> Estos temas deberían ser evaluados en enfoques longitudinales. Sin embargo, los efectos sociales también influyen sobre los patrones de sueño/vigilia y contribuirían probablemente con la falta de sueño. El presente material, sin embargo, no permite extraer ninguna conclusión sobre la causa de la alteración del sueño.

El índice de conductas alimentarias se creó especialmente para este estudio, y parece tener una coherencia interna razonable. El índice podría implicar un estado nutricional deficiente y así podrían esperarse los efectos negativos en la concentración. Previamente se describió esta influencia pero los resultados no son sistemáticos.<sup>21,26</sup> Cuando se observan efectos directos en la nutrición, éstos se ven directamente en niños con un estado nutricional deficiente.<sup>21</sup> El índice de conductas alimentarias también podría reflejar un comportamiento de evitación por actitudes negativas a la situación escolar. Sin embargo, en tal caso, cabría esperar una mayor correlación con puntuaciones de estrés y quizá también con índices de sueño. Los resultados no parecen encajar con la observación de que una dieta poco saludable no necesariamente puede ser la expresión de una conducta de riesgo para la salud general.<sup>27</sup> Las conclusiones finales tendrán que esperar los intentos por comprender los mecanismos involucrados en el hecho de no comer en la escuela.

El mayor riesgo de dificultades de concentración asociado con los grados superiores podría reflejar no sólo un desarrollo adecuado de la edad social y de relaciones de los patrones del sueño, sino también los cambios biológicos, como lo indica una asociación entre el ciclo mañana/tarde y la etapa puberal en las niñas,<sup>28</sup> así como la relación entre la secreción de melatonina y el estadio de Tanner.<sup>29</sup> También es razonable que la creciente complejidad de las tareas escolares y, posiblemente, más estímulos de distracción signifiquen que la percepción de la concentración de uno mismo sea considerada como más importante con la edad.

Este estudio tiene varias limitaciones. Los objetivos de este artículo específico se incorporaron en un diseño centrado principalmente en los efectos del ruido, dando lugar a una restricción del número y tipo de ítem utilizados. Por lo tanto, la atención se midió por medio de un solo ítem del informe individual. Los informes con más casos de dificultades de concentración en las niñas pueden ser consecuencia de una mejor capacidad de introspección en las niñas o un mayor interés para las clases teóricas, o ambas razones; lo que convertiría la atención en un asunto más

importante para ellas. Los problemas de atención en los niños pueden ser mejor descritos por los profesores.

El índice de sueño sólo contenía cuatro preguntas que se crearon específicamente para este estudio, pero estas preguntas se utilizaron en otros estudios donde funcionaron bien.<sup>30</sup> Otra limitación es que los sujetos privados de sueño tienden a sobreestimar su rendimiento.<sup>31</sup>

No se validó el índice de conducta alimentaria en la escuela. Sin embargo, tuvo una coherencia interna razonable.

El diseño transversal implica que cualquier interpretación de los resultados debería ser considerada como provisional. La utilización únicamente de los datos subjetivos y de una sola fuente (los propios alumnos) también implica riesgos, ya comentados anteriormente, desde la perspectiva de la percepción de las dificultades de concentración. Además, no tuvimos un control de la morbilidad psiquiátrica, lo que significa que no sabemos el número de estudiantes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, por ejemplo, un diagnóstico a menudo acompañado por trastornos del sueño,<sup>32</sup> aunque esta relación no

fue tan diferente de los estudios experimentales.<sup>33</sup>

El estudio también tiene algunos puntos fuertes. Se basó en una muestra bastante grande que también es representativa de este grupo de edad en un área metropolitana sueca (la región de Estocolmo, con dos millones de habitantes). Al tomar en consideración aspectos del estilo de vida cuando se evalúan los efectos del sueño en la atención se siguen las recomendaciones sugeridas en este campo.<sup>3</sup> La medición del estrés se basó en un sentido estricto del "estrés", lo que permite estudiar también dos subcomponentes previamente identificados.

## Conclusiones

Para finalizar, el sueño, el estrés, y la alimentación parecen predecir, en forma independiente, problemas de concentración en la escuela, en estudiantes de 11 a 15 años. Los resultados motivan a realizar un estudio prospectivo diseñado específicamente para los objetivos propuestos, que incluya los datos experimentales y el control de los síntomas psiquiátricos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Muris P. Relation of attention control and school performance in normal children. *Percept Mot Skills* 102:78-80, 2006.
- Curcio G, Ferrara M, De Gennaro L. Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Med Rev* 10:323-37, 2006.
- Wolfson AR, Carskadon MA. Understanding adolescents' sleep patterns and school performance: a critical appraisal. *Sleep Med Rev* 7:491-506, 2003.
- Balkin TJ, Bliese PD, Belenky G, Sing H, Thorne DR, Thomas M, Redmond DP, Russo M, Wesensten NJ. Comparative utility of instruments for monitoring sleepiness-related performance decrements in the operational environment. *J Sleep Res* 13:219-227, 2004.
- Fallone G, Seifer R, Acebo C, Carskadon MA. Prolonged sleep restriction in 11- and 12-year-old children: Effects on behavior, sleepiness and mood. *Sleep* 23S2:A:28, 2000.
- Randazzo AC, Muehlbach MJ, Schweitzer PK, Walsh JK. Cognitive function following acute sleep restriction in children ages 10-14. *Sleep* 21:861-8, 1998.
- Sadeh A, Gruber R, Raviv A. The effects of sleep restriction and extension on school-age children: what a difference an hour makes. *Child Dev* 74:444-55, 2003.
- Epstein R, Chillag N, Lavie P. Starting times of school: effects on daytime functioning of fifth-grade children in Israel. *Sleep* 21:250-6, 1998.
- Meijer AM, Habekothé HT, Van den Wittenboer GL. Time in bed, quality of sleep and school functioning of children. *J Sleep Res* 9:145-53, 2000.
- Trockel MT, Barnes MD, Egget DL. Health-related variables and academic performance among first-year college students: implications for sleep and other behaviors. *J Am Coll Health* 49:125-31, 2000.
- Åkerstedt T. Psychosocial stress and impaired sleep. *Scand. J Work Environ Health* 32:493-501, 2006.
- Chen MY, Wang EK, Jeng YJ. Adequate sleep among adolescents is positively associated with health status and health-related behaviors. *BMC Public Health* 6:59, 2006.
- Sadeh A, Keinan G, Daon K. Effects of stress on sleep: the moderating role of coping style. *Health Psychol* 23:542-5, 2004.
- Ohida T, Osaki Y, Doi Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, Wada K, Suzuki K, Kaneita Y. An epidemiologic study of self-reported sleep problems among Japanese adolescents. *Sleep* 27:978-85, 2004.
- Spiegel K, Tasall E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 141:846-850, 2004.
- Cartwright M, Wardle J, Steggle N, Simon AE, Croker H, Jarvis MJ. Stress and dietary practices in adolescents. *Health Psychol* 22:362-9, 2003.
- McGaugh JL, Cahill L, Roozendaal B. Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:13508-14, 1996.
- Lupien SJ, Wilkinson CW, Brière S, Ménard C, Ng Ying Kin NMK, Nair NPV. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 27:401-416, 2002.
- Eysenck MW. Anxiety: The cognitive perspective. Hove, UK, Erlbaum, 1992.
- Wolkowitz OM, Reus VI, Weingartner H, Thompson K, Breier A, Doran A, Rubinow D, Pickar D. Cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatry* 147:1297-1303, 1990.
- Bellisle F. Effects of diet on behaviour and cognition in children. *Br J Nutr* 92(Suppl.2):227-32, 2004.
- Lindblad F, Backman L, Åkerstedt T. Immigrant girls perceive less stress. *Acta Paediatr* 97:889-93, 2008.
- Lindahl M, Theorell T, Lindblad F. Test performance and self-esteem in relation to experienced stress in Swedish 6th and 9th graders - saliva cortisol levels and psychological reactions to demands. *Acta Paediatr* 94:489-495, 2005.
- Lindblad F, Lindahl M, Theorell T, von Scheele B. Physiological stress reactions in 6th and 9th graders during test performance. *Stress and Health* 22:189-195, 2006.
- Franzen PL, Siegle GJ, Buysse DJ. Relationships between affect, vigilance, and sleepiness following sleep deprivation. *J Sleep Res* 17:34-41, 2008.
- Stevenson J. Dietary influences on cognitive development and behaviour in children. *Proc Nutr Soc* 65:361-5, 2006.
- Van Kooten M, De Ridder D, Vollebergh W, Van Dorsselaer S. What's so special about eating? Examining unhealthy diet of adolescents in the context of other health-related behaviours and emotional distress. *Appetite* 48:325-32, 2007.
- Carskadon MA, Vieira C, Acebo C. Association between puberty and delayed phase preference. *Sleep* 16:258-62, 1993.
- Carskadon MA, Acebo C, Richardson GS, Tate BA, Seifer R. An approach to studying circadian rhythms of adolescent humans. *J Biol Rhythms* 12:278-89, 1997.
- Moul DE, Hall M, Pilkonis PA, Buysse DJ. Self-report measures of insomnia in adults: rationales, choices, and needs. *Sleep Med Rev* 8:177-98, 2004.
- Pilcher JJ, Walters AS. How sleep deprivation affects psychological variables related to college students' cognitive performance. *J Am Coll Health* 46:121-6, 1997.
- Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162:336-42, 2008.
- Sadeh A, Pergamin L, Bar-Haim Y. Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 10:381-98, 2006.

# La relación entre el estigma y los síntomas positivos y de malestar emocional en la esquizofrenia

## *Associations of stigma with positive and emotional discomfort symptoms in schizophrenia*




**Paul H. Lysaker**, Columnista Experto de SIIC  
Clinical Psychologist and Associate Professor of Clinical Psychology,  
Richard L. Roudebush VA Medical Center, Indianápolis, EE.UU.

**David Roe**, University of Haifa, Haifa, Israel  
**Jamie Ringer**, Richard L. Roudebush VA Medical Center, Indianápolis, EE.UU.  
**Molly A. Erickson**, Indiana University School of Medicine, Indianápolis, EE.UU.  
Phillip T. Yanos, John Jay College of Criminal Justice, Nueva York, EE.UU.

### Abstract

*Research suggests that stigma serves as a barrier to self-esteem and the attainment of adequate psychosocial functioning among persons with schizophrenia. Less clear is how stigma experiences are associated with symptoms both concurrently and prospectively. To study this issue Positive and Emotional discomfort symptoms were measured using the Positive and Negative Syndrome Scale, and stigma experience was assessed using the Internalized Stigma of Mental Illness Scale among 75 persons with schizophrenia at two points five months apart. Greater levels of stigma were associated with greater levels of positive and emotional discomfort symptoms both concurrently and prospectively. Symptoms were also linked prospectively with level of stigma. Replication results of previous findings indicate that a close relationship exists between stigma experience and symptoms. Both may exacerbate one another in the manner of a vicious cycle.*

**Key words:** schizophrenia, stigma, symptoms, social function, quality of life

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

### Resumen

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*), 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.

**Palabras clave:** esquizofrenia, estigma, síntomas, desempeño social, calidad de vida

### Introducción

A pesar de la mayor conciencia sobre la naturaleza de los trastornos esquizofrénicos, la gente en general tiene creencias estereotipadas acerca de las personas afectadas por estas enfermedades.<sup>1,2</sup> Denominadas categóricamente como *estigma*, estas creencias incluyen fuertes expectativas de comportamiento violento y alterado por parte de los enfermos esquizofrénicos, así como una falta de capacidad personal y habilidad para mantener un empleo remunerado o tomar decisiones fundadas.<sup>3-6</sup> Más allá de tratarse de desinformación, el estigma puede inclinar a las personas a evitar o a distanciarse socialmente de aquellos con esquizofrenia<sup>7</sup> y puede interferir con su posibilidad de conseguir un trabajo adecuado,<sup>8,9</sup> tratamiento para su salud mental,<sup>10</sup> vivienda<sup>11</sup> y calidad de vida en general.<sup>12</sup> El estigma también puede afectar psicológicamente a las personas con enfermedades mentales al hacer que se sientan inferiores a los demás miembros de su comunidad. Peor aun, la exposición al estigma puede impulsarlas a

adoptar ellas mismas creencias estigmatizadoras y a crear lo que a veces se denomina *autoestigma*, lo que establece las condiciones para la profecía autocumplida del fracaso<sup>13-16</sup> y puede implicar un factor de riesgo de suicidio.<sup>17</sup>

Mientras que el estigma hacia las personas con enfermedades mentales demostró ser un gran problema social relacionado con un menoscabo del papel que desempeñan y del estado de ánimo, las asociaciones entre la experiencia del estigma y los síntomas de la enfermedad mental son menos claras. Por un lado, es posible que ciertos síntomas (ej., alucinaciones o delirios) hagan que las personas sean más vulnerables al estigma y a la internalización o a aceptar las creencias estigmatizadoras como verdaderas. Por otro, también es posible que la experiencia del estigma en sí misma pueda provocar una exacerbación de los síntomas. Por ejemplo, el experimentar y aceptar los estigmas de otros podría ser desmoralizante,<sup>18</sup> y se ha planteado la hipótesis de que ello generaría estados de distrés interno, que a su vez, provocarían mayores grados de psicopatología.<sup>19</sup> Más allá de eso, también puede ser que el experimentar y aceptar el estigma aumente la evitación y la falta de adhesión al tratamiento farmacológico asociados con su enfermedad, lo que puede exacerbar más los síntomas.<sup>20-22</sup>

Hasta el momento los resultados de las investigaciones sobre la asociación entre las características clínicas de la

Recepción: 23/3/2010 - Aprobación: 27/8/2010  
Primera edición, [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): 31/8/2010  
Patrocinio: Beca del VA Rehabilitation Research and Development Service  
Enviar correspondencia a: Paul H. Lysaker, Roudebush VA Medical Center, IN 46202, Indianápolis, EE.UU.  
[plysaker@iupui.edu](mailto:plysaker@iupui.edu)

enfermedad y el estigma son ambiguos. Dickerson y col.<sup>23</sup> hallaron que las experiencias de estigma se asocian con factores socioeconómicos pero no con síntomas positivos o negativos. Ertugrul y Ulug<sup>24</sup> compararon grupos de personas con esquizofrenia con distintos niveles de experiencias estigmatizadoras y señalaron que el grupo más estigmatizado presentaba los síntomas más graves. Yanos y col.<sup>25</sup> describieron un algoritmo que sugería que una medición combinada de la alienación producida por el estigma y el aval del estereotipo (asumiendo que las creencias estigmatizadoras fuesen ciertas) derivó en más estrategias de evitación, evitación de actividades sociales y síntomas depresivos.

Los autores incluso señalaron que estas asociaciones son mediadas por el impacto del estigma sobre la esperanza y la autoestima. En uno de los pocos estudios prospectivos, Lysaker y col.<sup>26</sup> informaron que un índice de estigma inicial, que incluyó evaluaciones tanto de experiencias de discriminación como de internalización del estigma, se asoció con mediciones concurrentes y prospectivas de síntomas positivos y de malestar emocional.

Para esclarecer más este tema, el presente estudio buscó replicar los hallazgos de Lysaker y col.<sup>26</sup> en una muestra más grande y profundizar en la relación entre el estigma y los síntomas al incluir evaluaciones de seguimiento durante 5 meses. El trabajo analizó dos hipótesis relacionadas. Primero, buscamos determinar si los niveles de síntomas positivos y de malestar emocional estaban inicialmente asociados con las evaluaciones simultáneas de estigma. En segundo lugar, buscamos determinar si el estigma y los síntomas positivos y de malestar emocional evaluados al inicio se correlacionaban con los niveles de estigma y síntomas positivos y de malestar emocional a los 5 meses.

## Métodos

### Participantes

Sesenta y tres hombres y doce mujeres con diagnóstico de esquizofrenia ( $n = 49$ ) o trastorno esquizoafectivo ( $n = 26$ ), según el SCID<sup>27</sup> del DSM-IV (entrevista clínica estructurada para los trastornos del DSM-IV) fueron seleccionados en un hospital de día en el *VA Medical Center* y en un centro comunitario de salud mental, para un estudio más extenso de los efectos de la rehabilitación vocacional en la esquizofrenia. Todos los participantes recibían tratamiento ambulatorio y estaban en una fase estable de su trastorno, definida como la ausencia de internaciones o cambios de medicación o vivienda en el último mes. Los participantes con síndrome cerebral orgánico o antecedentes de retraso mental documentado en su historia clínica fueron excluidos. Los participantes tenían una edad de media de 47.03 (DE = 8.71), un nivel educativo medio de 12.79 (DE = 2.18) y un promedio de 8.16 (DE = 7.2) internaciones psiquiátricas en su vida, la primera a los 26.96 años (DE = 10.79) en promedio.

### Instrumentos

La *Escala de Internalización del Estigma de la Enfermedad Mental* (ISMIS<sup>14</sup>). La ISMIS es un cuestionario de 29 ítems diseñado para evaluar la experiencia subjetiva del estigma. Enfrenta a los pacientes con aseveraciones en primera persona y les pide que califiquen con una escala Lickert de 4 puntos el grado de acuerdo o desacuerdo. Luego se suman los ítems para conformar cinco puntajes. A los efectos de este estudio nos interesamos especialmente en los cuatro primeros: Alienación, que refleja el sentimiento de devaluación como miembro de la sociedad; Respaldo del estereotipo, que refleja el acuerdo con

los estereotipos negativos de la enfermedad mental; Experiencias de discriminación, que refleja el maltrato existente atribuido a los prejuicios de los demás, y Aislamiento social, que refleja la evitación de los otros por la enfermedad mental. Todos los puntajes de las escalas se calculan como promedios y los más altos sugieren experiencias estigmatizadoras más graves. Los autores de la escala señalaron su consistencia interna aceptable, fiabilidad de prueba-reprueba, y validez factorial y convergente.<sup>14</sup> Como en nuestro estudio previo,<sup>26</sup> nos propusimos generar un puntaje conciso del estigma al promediar los primeros cuatro puntajes.

La *Escala para el Síndrome Positivo y Negativo* (PANSS<sup>28</sup>). La PANSS es una escala de puntuación con 30 ítems que es completada por personal entrenado en investigación al concluir la revisión de la historia clínica y una entrevista semiestructurada. Es una de las entrevistas semiestructuradas más utilizadas para evaluar el amplio espectro de la psicopatología en la esquizofrenia. A los efectos de este estudio se usaron dos de los cinco puntajes de factores de la PANSS: Síntomas positivos, que incluye síntomas como alucinaciones y delirio, y Malestar emocional, que incluye trastornos del estado de ánimo depresivos y ansiosos.<sup>29</sup> La evaluación de la fiabilidad interevaluador de este estudio resultó buena a excelente con correlaciones interclases para los evaluadores ciegos.

### Procedimientos

Todos los procedimientos fueron aprobados por los comités de revisión institucional de la Universidad de Indiana y del *Roudebush VA Medical Center*. Luego del consentimiento informado, los diagnósticos se determinaron mediante la entrevista clínica estructurada para los trastornos del DSM-IV (SCID), llevada a cabo por psicólogos clínicos. Luego del SCID, se les entregó a los participantes la PANSS y la ISMIS como parte de una batería de evaluación para ingresar a un programa de investigación de rehabilitación vocacional. Un investigador asistente estuvo a disposición de los participantes para ayudar en caso de dificultades en la lectura o comprensión de los cuestionarios. Los puntajes de la PANSS fueron analizados por evaluadores ciegos a los resultados de la ISMIS. Las entrevistas para la PANSS fueron conducidas por investigadores asistentes entrenados que tenían como mínimo un título universitario de *bachelor of arts* en un área relacionada con la psicología.

Después de las evaluaciones iniciales, a todos los participantes se les ofreció un trabajo remunerado de tiempo parcial que podría durar hasta seis meses. Luego de cinco meses se les entregaron las PANSS e ISMIS por segunda vez.

### Análisis

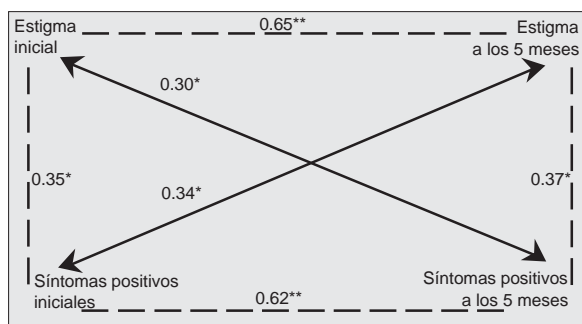
Los análisis se condujeron en cuatro etapas. Primero, se calculó el promedio de los puntajes de la PANSS de ambas ocasiones. Segundo, se obtuvieron los puntajes de la ISMIS de ambas ocasiones y se correlacionaron con las variables demográficas. Tercero, se calcularon las correlaciones de Pearson entre todas las variables de PANSS e ISMIS por separado al inicio y a los cinco meses. Cuarto, se obtuvieron correlaciones parciales entre los puntajes de ISMIS iniciales y los de PANSS de seguimiento mientras se covarían los puntajes de PANSS iniciales, y entre los de PANSS iniciales y los de ISMIS de seguimiento mientras se covarían los puntajes de ISMIS iniciales.

### Resultados

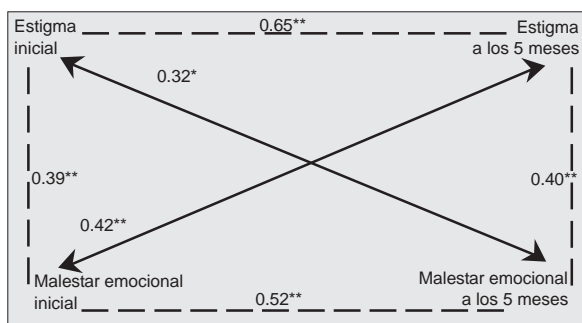
Los promedios y las desviaciones estándar para la PANSS al inicio y durante el seguimiento fueron, respectivamente

te: Síntomas Positivos 15.48 (5.70) y 16.07 (4.52); Malestar Emocional, 11.20 (4.22) y 13.05 (4.43). Los puntajes de la ISMIS no se relacionaron con la edad, educación ni sexo. La Figura 1 presenta las correlaciones entre los puntajes iniciales y de seguimiento de la ISMIS y los puntajes de los síntomas positivos de la PANSS iniciales y de seguimiento. La Figura 2 presenta las correlaciones entre los puntajes de la ISMIS al inicio y durante el seguimiento y los síntomas de malestar emocional de la PANSS al inicio y durante el seguimiento. Estas revelan relaciones significativas entre los puntajes de ISMIS y de PANSS cuando se evalúan de forma concurrente y prospectiva.

Las correlaciones parciales revelaron que la suma del puntaje inicial de la ISMIS no correlacionaba significativamente con los síntomas positivos a los cinco meses o con el malestar emocional cuando los niveles iniciales de estos síntomas se controlaban estadísticamente ( $r$  parcial = 0.12 y 0.15, respectivamente). Los síntomas positivos iniciales tampoco correlacionaban con la suma del puntaje de la ISMIS de seguimiento, cuando la ISMIS inicial se controlaba estadísticamente ( $r$  parcial = 0.16).



**Figura 1.** Correlación entre los puntajes de ISMIS iniciales y en el seguimiento con los puntajes de síntomas positivos de PANSS iniciales y en el seguimiento. \* $p < 0.01$ ; \*\* $p < 0.001$



**Figura 2.** Correlación entre los puntajes de ISMIS iniciales y en el seguimiento con los de malestar emocional de PANSS iniciales y en el seguimiento. \* $p < 0.01$ ; \*\* $p < 0.001$

Por último, los síntomas iniciales de malestar emocional correlacionaban discreta pero significativamente con los ISMIS de seguimiento cuando el estigma inicial se controlaba estadísticamente.

## Discusión

En el presente estudio nos propusimos examinar la interrelación entre estigma y síntomas analizada a lo largo de cinco meses. En coincidencia con resultados previos, los participantes con niveles iniciales más altos de estigma tenían niveles más síntomas positivos y de malestar emocional, tanto en forma concurrente como a los cinco meses. Notablemente, la magnitud de la correlación entre

el índice de estigma y los síntomas se mantuvo casi igual al analizarla en forma concurrente y prospectiva. Por primera vez, también pudimos observar la relación longitudinal de los síntomas con el índice general de estigma. Aquí encontramos que era más probable que las personas con mayor nivel de síntomas tuvieran mayores niveles de estigma cinco meses después. Sin embargo, las relaciones prospectivas entre el estigma y la evaluación posterior de los síntomas no fueron significativas cuando se determinaban estadísticamente. Los síntomas depresivos predijeron estigma posterior cuando los niveles iniciales fueron controlados, pero sólo en un grado muy discreto.

Mientras que no pudo evaluarse la causalidad con este diseño cuasi experimental, los resultados pueden sugerir especulaciones para investigaciones futuras. Por un lado, es posible que ocurra una compleja interacción entre los síntomas y el estigma con la exacerbación de ambos fenómenos entre sí dando lugar a un círculo vicioso. Los síntomas positivos y los síntomas de malestar emocional pueden provocar que las personas con esquizofrenia se vuelvan vulnerables a la internalización del estigma público. Los mayores niveles de estigma resultantes pueden por sí mismos exacerbar los síntomas. Por otro lado, también es posible que los síntomas positivos atraigan más la atención de los otros y sean malentendidos como señales de peligro o incompetencia, lo que deriva en la discriminación social y las creencias autoestigmatizadoras, la alienación y finalmente el aislamiento. Es de destacar que hay otras hipótesis contrarias que no pueden descartarse. Por ejemplo, es posible que otros factores no medidos aquí como la estrategia de enfrentamiento elegida, el tejido social, y la capacidad metacognitiva estén vinculados causalmente tanto con los síntomas como con el estigma y puedan dar cuenta de las relaciones observadas.

Como se señaló más arriba las relaciones entre el estigma y los síntomas a lo largo del tiempo no se mantuvieron o lo hicieron en niveles muy bajos cuando los niveles iniciales de estigma y síntomas fueron controlados estadísticamente. De esta manera, la evaluación del estigma y los síntomas no aportó demasiado más allá de lo que podría haberse predicho simplemente usando los puntajes en la misma medida en el momento previo. Puede que se necesiten múltiples momentos de valoración en períodos en los que no hay cambios significativos en los síntomas y circunstancias de la vida para detectar las interacciones de largo plazo entre estas variables.

Existen limitaciones en este estudio. La generalización de los hallazgos es limitada por la composición de la muestra. Los participantes eran mayormente hombres de alrededor de 40 años que estaban comprometidos con el tratamiento. Puede que haya una relación diferente entre el estigma, los síntomas y el funcionamiento social en mujeres u hombres más jóvenes con esquizofrenia o en quienes se niegan al tratamiento. Además hicimos nuestras mediciones en dos momentos de un período relativamente corto. Es así que se necesitan futuras investigaciones que incluyan mayor cantidad de determinaciones en períodos de más prolongados.

Las réplicas pueden tener consecuencias clínicas. Primero, si los niveles de estigma parecen relativamente estables a lo largo del tiempo, es importante dirigir los esfuerzos hacia la elaboración de intervenciones que puedan apuntar y reducir el estigma. Algunos esfuerzos pioneros recientes parecen prometedores.<sup>30,31</sup> Segundo, si las personas con síntomas positivos o de malestar emocional son más vulnerables al autoestigma, entonces ese grupo debe ser el blanco de di-



chas intervenciones. Finalmente, la asociación entre el autoestigma y los síntomas a lo largo del tiempo respalda la importancia y la necesidad de estrategias de atención abarcativas e integradoras que conceptualicen la recupera-

ción de las enfermedades mentales graves como ligadas a un espectro de factores sociales, biológicos y psicológicos interrelacionados, así como a la capacidad de las mismas personas de interpretar y enfrentar su vida con sus desafíos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

#### Bibliografía

1. Angermeyer MC, Matschinger H. The stigma of mental illness: Effects of labeling on public attitudes towards people with mental disorder. *Acta Psychiatr Scand* 108:304-309, 2003.
2. Swindle R, Heller K, Pescosolido BA, Kikuzawa S. Responses to nervous breakdowns in America over a 40-year period: Mental health policy implications. *Am Psychol* 55:740-749, 2000.
3. Link BG, Phelan M, Bresnahan M, Stueve A, Pescosolido BA. Public conceptions of mental illness: Labels, causes, dangerousness and social distance. *Am J Public Health* 89:1328-1333, 1999.
4. Markowitz FE. The effects of stigma on the psychological well-being and life satisfaction of persons with mental illness. *J Health Soc Behav* 39:335-347, 1998.
5. Pescosolido BA, Monahan J, Link BG, Stueve A, Kikuzawa S. The public's view of the competence, dangerousness, and need for legal coercion of person with mental health problems. *Am J Public Health* 89:1339-1345, 1999.
6. Phelan JC, Link BG, Stueve A, Pescosolido BA. Public conceptions of mental illness in 1950 and 1996: What is mental illness and is it to be feared? *J Health Soc Behav* 41:188-207, 2000.
7. Martin JK, Pescosolido BA, Tuch SA. Of fear and loathing: The role of disturbing behavior, labels and causal attributions in shaping public attitudes toward persons with mental illness. *J Health Soc Behav* 41:208-233, 2000.
8. Bordieri J, Drehmner D. Hiring decisions for disabled workers: Looking at the cause. *J Appl Soc Psychol* 16:197-208, 1986.
9. Link BG. Understanding labeling effects in the area of mental disorders: An assessment of the effects of expectations of rejections. *Am Sociol Rev* 52:96-112, 1987.
10. Rüsçh N, Corrigan PW, Wassel A, et al., Self-stigma, group identification, perceived legitimacy of discrimination and mental health service use. *Br J Psychiatry* 195:551-552, 2009.
11. Page S. Psychiatric stigma: Two studies of behavior when the chips are down. *Can J Comm Ment Health* 2:13-19, 1983.
12. Rüsçh N, Corrigan PW, Todd AR, Bodenhausen GV. Implicit self-stigma in people with mental illness. *J Nerv Ment Dis* 198:150-153, 2010.
13. Lysaker PH, Roe D & Yanos PT. Toward understanding the insight paradox: Internalized stigma moderates the association between insight and social functioning, hope and self-Esteem among people with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull* 33:192-199, 2007.
14. Ritscher JB, Otilingam PG, Grajales M. Internalized stigma of mental illness: Psychometric properties of a new measure. *Psychiat Res* 121:31-49, 2003.
15. Warner R, Taylor D, Powers M, Hyman R. Acceptance of the mental illness label by psychotic patients: Effects on functioning. *Am J Orthopsychiat* 59:389-409, 1989.
16. Wright ER, Gronfein WP, Owens TJ. Deinstitutionalization, social rejection and the self esteem of former mental patients. *J Health Soc Behav* 41:68-90, 2000.
17. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 15:127-135, 2001.
18. Lysaker PH, Tsai J, Yanos P & Roe D. Associations of multiple domains of self-esteem with four dimensions of stigma in schizophrenia. *Schizophr Res* 98:194-200, 2008.
19. Yanos PT, Roe D, Lysaker PH. The impact of illness identity on recovery from severe mental illness. *American Journal of Psychiatric Rehabilitation*. In press.
20. Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Goff DC. Attitudes of schizophrenia outpatients towards psychiatric medications: Relationship to clinical variables and insight. *J Clin Psychiat* 65:1372-1376, 2004.
21. Katschnig H. Schizophrenia and quality of life. *Acta Psychiatr Scand* 102:33-37, 2000.
22. Lloyd C, Sullivan PL, Williams D. Perceptions of social stigma and its effect on interpersonal relationships of young males who experience a psychotic disorder. *Austr Occup Ther J* 52:243-250, 2005.
23. Dickerson FB, Sommerville J, Origoni AE, Ringel RB, Parente F. Experiences of stigma among outpatients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 28:143-147, 2002.
24. Ertugrul A, Ulug B. Perception of stigma among patients with schizophrenia. *Soc Psych Psych Epid* 39:73-77, 2004.
25. Yanos PT, Roe D, Markus K, Lysaker PH. Pathways between internalized stigma and outcomes related to recovery in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatric Services* 59:1437-1442, 2008.
26. Lysaker PH, Davis LW, Warman DM, Strasburger A, Beattie N. Stigma, social function and symptoms in schizophrenia and schizoaffective disorder: Associations across six months. *Psychiatry Res* 149:89-95, 2007.
27. Spitzer R, Williams J, Gibbon M, First M. Structured Clinical Interview for DSM IV. New York: Biometrics Research, 1994.
28. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-276, 1987.
29. Bell MC, Lysaker PH, Goulet JB, Milstein RM, Lindenmayer JP. Five-component model of schizophrenia: Assessing the factorial invariance of the PANSS. *Psychiatry Res* 52:295-303, 1994.
30. Knight MTD, Wykes T, Hayward P. Group treatment of perceived stigma and self-esteem in schizophrenia: A waiting list trial of efficacy. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 34:305-318, 2006.
31. Yanos PT, Roe D, Lysaker PH. Narrative enhancement and cognitive therapy: A new group-based treatment for internalized stigma among persons with severe mental illness. Submitted.

# Incidencia y evolución de la enfermedad de Kawasaki en México

## *Incidence and course of Kawasaki disease in Mexico*



**Norberto Sotelo Cruz**

Jefe de Servicio Clínico Pediátrico, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Universidad de Sonora, Sonora, México

### Abstract

**Introduction:** *Kawasaki disease (KD) affects children aged 1 to 5 years. It manifests with fever and vasculitis in various organs and damage to the coronary arteries in the heart occur.* **Objective:** *To analyze KD after reviewing what was published in Mexico from 1977 to 2010.* **Material and methods:** *Based on the published material on KD, diagnostic clinical findings, cardiac disorders, laboratory analyses and imaging, complications, treatment, disease course and mortality, as well as descriptive statistics were used.*

**Results:** *In 155 cases, patient ages ranged from 3 to 5 years, the proportion of males vs females was 3.3:1; coronary aneurysms were found by echocardiography in 61 children (39%), myocarditis in 19 (12%), pericardial effusion in 9 (5.8%), aortic insufficiency in 4, mitral regurgitation in 5, the most common laboratory findings were leucocytosis, neutrophilia, thrombocytosis, elevation of ESR and C-reactive protein level. Forty-two patients were treated with aspirin, 104 (67%) received gamma globulin and aspirin, 30 (19%) dipyridamole, and prednisone and methylprednisolone were used in less than 3% of the patients. Three months after their discharge from hospital, 124 children (80%) had no sequelae, 11 had giant aneurysms, and 8 myocardial infarction, 3 had bypass surgery, 3 died (1.9%).* **Conclusions:** *In Mexico, the early use of gamma globulin and aspirin resulted in a decrease of coronary lesions due to Kawasaki disease.*

**Key words:** Kawasaki disease, vasculitis, coronary aneurysms, acquired heart disease



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

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad de Kawasaki (EK) afecta a niños entre 1 y 5 años de edad, se manifiesta con fiebre y vasculitis en diversos órganos; en el corazón daña las arterias coronarias. **Objetivos:** Analizar la EK a través de lo publicado en México entre 1977 y 2010. **Material y métodos:** De los artículos publicados de EK, se consideraron las bases clínicas para el diagnóstico, alteraciones cardíacas, estudios de laboratorio y por imágenes, complicaciones, tratamiento evolución y mortalidad; se utilizó estadística descriptiva. **Resultados:** En 155 casos la edad varió entre 3 y 5 años, la proporción de sexo masculino fue 3.3:1; por ecocardiografía se encontraron aneurismas coronarios en 61 niños (39%), miocarditis en 19 (12%), derrame pericárdico en 9 (5.8%), insuficiencia aórtica en 4, insuficiencia mitral en 5; los hallazgos de laboratorio más comunes fueron leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, elevación de VSG y de proteína C-reactiva. Cuarenta y dos pacientes fueron tratados con aspirina; recibieron gammaglobulina y aspirina 104 (67%); dipiridamol 30 (19%); en menos de 3% de los casos se utilizó prednisona y metilprednisolona. Tres meses después de su egreso hospitalario 124 niños (80%) no presentaron secuelas; 11 tuvieron aneurismas gigantes, y 8, infarto del miocardio; en 3 se hizo cirugía de revascularización; 3 fallecieron (1.9%). **Conclusiones:** En México, conforme se ha utilizado tempranamente gammaglobulina y aspirina, han disminuido las lesiones coronarias debidas a la enfermedad de Kawasaki.

**Palabras clave:** enfermedad de Kawasaki, vasculitis, aneurismas coronarios, cardiopatía adquirida

### Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK), descrita originalmente por el doctor Tomisaku Kawasaki en 1967,<sup>1</sup> es de etiología aun desconocida. Se manifiesta por un síndrome febril de curso agudo asociado con vasculitis de pequeños y medianos vasos, que puede conducir a complicaciones cardiovasculares graves, como aneurisma coronario, lesiones valvulares e infarto del miocardio; eventualmente puede involucrar diversos órganos.

### Incidencia

La incidencia de EK en el mundo no es bien conocida. En Japón, en una encuesta reciente<sup>2</sup> se encontró un aumento de 151 a 174 casos por 100 000 menores de 5 años. En países de América es Estados Unidos donde se informan hasta 20 casos anuales por cada 100 000 en el mismo rango de edad; otros países europeos registran 8 nuevos casos cada año, en los países hispánicos se registran 11 casos por 100 000.<sup>2,3</sup> En México, el primer caso de EK fue comunicado por Rodríguez en 1977,<sup>4</sup> a partir de esa fecha y hasta junio de 2010, los registros de series de casos publicados en revistas médicas de este país suman 155 pacientes.<sup>4-22</sup>

### Etiología

Para establecer la etiología de esta enfermedad se han considerado muy diversos agentes: virales, bacterianos y

Recepción: 14/9/2010 - Aprobación: 24/1/2011

Primera edición, www.siiic.salud.com: 26/1/2011

Enviar correspondencia a: Norberto Sotelo Cruz, Hospital Infantil del Estado de Sonora, 19600, Sonora, México

Tabla 1. Hallazgos clínicos en 155 casos de enfermedad de Kawasaki registrados en México (1977 – 2010).

Edad - sexo Signos clínicos	Vizcaino A	González GN	Rodríguez HR	Frenkel SM	Sotelo CN*	Quezada ChG	Del Ángel A	Coria LJ	Gil VL	Informe Casos Aislados	Total
Edades	5/12 - 11ª X = 3a	9/12 - 9ª X = 3a	15/12 - 9ª X = 5a	8/12 - 18ª X = 4a	5/12 - 15ª X = 4.7	15/12 - 11ª X = 3a	9/12 - 12ª X = 3.0 a	2/12 - 9ª X = 2.7 a	0-16 a X = 2.7a	2/12 - 9ª X = 5ª	3ª - 5ª
Sexo	4.3:1	3.3:1	M 1.5:1	M 1.6:1	M 8.3:1	M 2.4:1	M 2.7:1	M 4:1	1.4 :1	M 6:1	M 3.3:1
Fiebre > 5 días	16	13	10	8	28	17	15	15	22	11	155 (100%)
Inyección conjuntival	15	13	10	5	28	15	14	9	18	11	138 (89%)
Exantema no vesicular	16	13	10	8	28	17	15	15	20	11	153 (98%)
Cambios en labios	12	13	10	8	28	17	14	10	12	11	139 (89%)
Enantema	10	13	10	8	28	17	11	8	12	11	128 (82%)
Lengua en fresa	10	13	10	8	28	17	10	7	10	11	124 (80%)
Eritema y edema en extremidades	15	13	10	8	26	14	12	10	21	11	140 (90%)
Descamación en piel dedos	13	12	8	8	25	14	8	5	12	9	115 (74%)
Eritema área del pañal	-	-	1	-	3	-	4	4	2	5	19 (12%)
Adenitis cervical	5	13	3	7	18	16	5	4	10	6	77 (50%)
Tos	-	-	-	1	11	-	-	4	4	2	28 (18%)
Dolor abdominal	1	-	7	2	6	-	-	4	5	1	25 (16%)
Náusea -Vómito	1	-	6	-	-	-	-	3	14	1	16 (10%)
Hepatomegalia	2	10	3	1	10	-	-	-	-	-	40 (19%)
Esplenomegalia	-	2	-	4	-	-	-	-	5	-	6 (3.8%)
Irritabilidad	-	1	-	2	2	-	-	-	-	-	10 (6.4%)
Ictericia	-	-	-	1	-	-	-	1	-	1	3 (1.9%)
Meningismo	1	1	-	-	2	-	-	-	-	1	5 (3.2%)
Convulsiones	-	-	-	-	3	-	-	1	5	-	4 (2.5%)
Dolor articular	3	7	6	2	5	-	5	2	-	2	37 (23%)
Soplo precordial	-	-	-	2	3	-	-	-	-	4	9 (5.8%)
Disuria	3	-	1	3	5	-	-	1	4	1	14 (9.0%)
Cicatriz de BCG	-	-	-	-	1	-	-	1	4	2	8 (5.1%)
Diarrea	1	7	-	-	-	-	-	3	-	2	17 (10.9%)

\* Archivos de Cardiología 2007; VI Reunión Infectología Colegio de Pediatras de Sonora, Navojoa Son México, Marzo 2010.

ácara, además de sustancias químicas, sin hallar evidencias plenamente convincentes. También se ha sugerido que la enfermedad se relaciona con toxinas superantigénicas, por haberse encontrado expansión selectiva de familias de células T VB2 y VB8; sin embargo, esta teoría aún es controvertida; en un estudio multicéntrico<sup>3,23-27</sup> no se encontraron diferencias significativas en las cepas productoras de toxinas de pacientes con EK y controles con fiebre por otras causas. A este mismo respecto, en modelos con animales se estudiaron las propiedades de proteínas superantigénicas de bacterias del tracto intestinal de 19 niños con EK, y se observó que tenían propiedades para expansión de células T VB2 *in vitro*; estos superantígenos podrían estar involucrados en la génesis de esta enfermedad.<sup>28</sup> Otros estudios informaron la presencia de parvovirus B19 y herpesvirus en arteritis de células gigantes. También se identificó un nuevo virus en seres humanos, denominado coronavirus *New Haven*, en secreciones respiratorias de niños con EK, sin que se haya establecido que ésta sea la causa específica.<sup>3</sup> En publicaciones recientes se demostró el aumento de la producción de óxido nítrico y de especies reactivas de oxígeno por los neutrófilos en las fases agudas de la enfermedad, sin embargo no se ha elucidado qué papel desempeña esto en el daño endotelial.<sup>24-26,29</sup>

## Patogenia

Se estudió la participación de diferentes metaloproteinasas que se producen en la fase aguda y dañan la pared de los vasos, éstas tienen un papel primordial en la génesis de los aneurismas. Existe también una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias con activación de células endoteliales. Los niveles de ARN y la expresión de citoquinas Th1/Th2, interferón gamma (IFN-gamma) e interleuquina 4 (IL-4) han sido analizados junto con los Th1/Th2 inductores de factores de transcripción (T-bet y GATA-3), conocidos por la participación que tienen en el desarrollo de Th1/Th2.<sup>3</sup> Los incrementos de interleuquina 1 (IL-1) actúan como un factor activador de leucocitos y como un pirógeno endógeno, provocando aumento en el

nivel de factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), que a su vez estimula a la IL-1, con incremento en el endotelio vascular de la producción de quimioquinas y moléculas de adhesión. Este proceso se asocia con la activación de polimorfonucleares y la generación de IFN-beta, el cual favorece tanto la fiebre elevada y prolongada como la elevación de IL-17 y proteasas de serinas producidas por leucocitos TCD4. Estos elementos celulares, una vez activados, inducen la producción de IL-6, estimulándose células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas y conduciendo a la trombocitosis.

Existen otros mecanismos inmunológicos que se relacionan con los diferentes signos físicos, como adenomegalias, cambios como edemas y dilatación de pequeños vasos sanguíneos en la piel, que resultan de diversas interacciones entre IL-15, células TCD4 y CD8-Th, quimioquinas alfa (XCL-0), células T y B.<sup>3,23-31</sup> A través de la evolución de la lesión arterial, existe una serie de cambios que pueden involucrar no solamente a las coronarias sino a otras arterias, como las musculares, mesentéricas, femorales, ilíacas, renales, axilares y braquiales. En los diferentes estadios de la afección en la capa media se observa edema, disociación de células musculares, edema del subendotelio, después infiltrado mononuclear, destrucción de la lámina elástica interna, proliferación fibroblástica, remodelado por la matriz de metaloproteínas, inflamación activa, cicatriz fibrosa, remodelado arterial o revascularización. La estenosis progresiva resulta de la remodelación y la neoangiogénesis.<sup>3</sup>

Identificar tempranamente esta enfermedad e iniciar el tratamiento con gammaglobulina y aspirina en el curso de la primera semana evita la aparición de lesiones coronarias y lesiones cardiovasculares diversas que, tanto en la fase aguda como en etapas posteriores, ponen en riesgo la vida del paciente.<sup>3,30-32</sup>

## Materiales y métodos

Se revisaron los artículos originales de EK, así como los informes de casos clínicos publicados en revistas mexicanas

especializadas en temas pediátricos, de cardiología y de enfermedades alérgicas e infecciosas. Además se utilizaron los sistemas de información en línea de revistas indexadas en el Sistema de Artículos Editados en México de Información en Salud (ARTEMISA), páginas electrónicas de compilación de revistas médicas mexicanas Medigraphic, Imbiomed, Dgibiblio UNAM, y también se solicitó apoyo a las bibliotecas de los hospitales.

Entre las variables analizadas se consideraron: época del año, edad, sexo, criterios clínicos en los que se sustentó el diagnóstico, alteraciones cardiológicas encontradas, cambios en las constantes de laboratorio y hallazgos en los estudios por imágenes; las modalidades de tratamiento empleado, respuesta a los esquemas terapéuticos, procedimientos quirúrgicos, evolución y mortalidad. Los resultados se expresaron en estadística paramétrica.

**Resultados**

Desde 1977, cuando fue comunicado el primer caso de EK en México, hasta junio de 2010, se registraron 155 casos de EK en publicaciones mexicanas.

Las épocas del año en que los pacientes fueron hospitalizados fueron principalmente primavera e invierno, seguidas del otoño, con pocos casos durante el verano; así se registró en 96 casos (62%) que correspondieron a cinco de las series.<sup>5,6,10,11,22</sup>

Respecto del sexo, predominó el masculino, en proporción de 3.3:1. La mayoría de los 155 pacientes tenían entre 3 y 5 años; los pacientes de menor edad tenían entre 2 y 5 meses.

El diagnóstico se sustentó fundamentalmente en los signos básicos de la enfermedad (fiebre, hiperemia conjuntival no supurativa, exantema maculopapular no vesicular, lesiones en los labios, cavidad bucal y lengua), cambios agudos en la piel de las extremidades, como eritema y edema; así como adenitis cervical, además de otros signos agregados, entre los que se destacan: soplo precordial, dificultad respiratoria, dolor abdominal, disuria, hepatomegalia, artralgias, meningismo y crisis convulsivas (Tabla 1).

**Cambios en las constantes de laboratorio**

En 111 casos (71%) la velocidad de sedimentación globular estaba aumentada; se encontró leucocitosis con

neutrofilia en 114 (73%); se presentó trombocitosis en 102 (66%); los niveles de proteína C-reactiva estaban elevados en 90 (58%); las transaminasas estaban más frecuentemente elevadas en los niños menores de 18 meses, y en 69 pacientes (44%) se encontraron valores de hemoglobina menores de 10 g/dl. A un grupo de pacientes menos numeroso que los que integraron las diferentes series durante el período revisado, se les hicieron exámenes de laboratorio adicionales: reacciones febriles, albúmina sérica, CPK, CMB, hemocultivo, cultivo faríngeo, urocultivo, reacciones cutáneas a coccidiomicosis y derivado proteico purificado para tuberculosis (PPD), inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM e IgE; en un grupo menor se solicitaron anticuerpos antimicoplasma, factor reumatoideo, anticuerpos anti-ADN y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). De los estudios de radiología, en 11 pacientes se encontraron infiltrados de tipo bronconeumónico, en 16 se observó cardiomegalia (Tabla 2).

**Estudios cardiológicos**

En 79 niños (51%), se registraron cambios electrocardiográficos diversos. A los 155 (100%) se les realizó ecocardiograma, en 61 (39%) se halló dilatación de las coronarias con predominio de las izquierdas, en 9 pacientes se observaron alteraciones valvulares, miocarditis en 19 (12%), derrame pericárdico en 9 (5.8%) (Tabla 3).

**Procedimientos terapéuticos y evolución**

Ciento cuatro pacientes recibieron gammaglobulina intravenosa, 20 (19%) de ellos en dosis de 400 mg/kg/d durante cinco días; a otros 84 (54%) se les aplicó gammaglobulina intravenosa en dosis de 2 g/kg en una infusión de 12 horas. El tratamiento con aspirina, 80 mg/kg/d por 15 días y después 5 mg/kg/d por 10 a 12 semanas, fue administrado a un total de 143 pacientes (92%).

En ocho niños hubo necesidad de aplicar gammaglobulina por segunda ocasión, por persistencia o reaparición de la fiebre; en tres de ellos se adicionaron también pulsos de metilprednisolona. Por otra parte, 30 pacientes recibieron dipiridamol, y 3, pentoxifilina (Tabla 4). En más de la mitad de los casos se utilizaron además antibióticos

**Tabla 2.** Alteraciones de laboratorio y radiografías de tórax en 155 pacientes con enfermedad de Kawasaki en México (1977-2010).

Estudios	Vizcaino A	González GN	Rodríguez HR	Frenkel SM	Sotelo CN*	Quezada ChG	Del Ángel A	Coria LJ	Gil VL	Casos aislados	Total
Número de casos	16	13	10	8	28	17	15	15	22	11	155
Elevación de VSG	4/9	5	10	7	24	11	14	8	21	7	111 (71%)
Leucocitosis / Neutrofilia	8	11	6	6	24	8	12	11	21	7	114 (73%)
Plaquetas > 450 000 xmm <sup>3</sup>	14	10	5	5	17	8	13	7	16	9	102 (66%)
Proteína C-reactiva > 6 mg/dl	9	-	10	4	11	5	13	12	17	9	90 (58%)
Elevación de transaminasas	-	4	-	-	15	-	-	4	-	5	28 (18%)
Hemoglobina menor de 10 g	7	7	5	7	14	-	14	4	8	3	69 (44%)
Elevación de IgE	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1 (0.6%)
Antiestreptolisina > 350µ	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	3 (1.9%)
Urocultivo positivo	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1(0.6%)
Estreptococo B hemolítico positivo	-	-	-	-	2	-	-	-	-	1	3 (1.9%)
Bilirrubina directa > 2 mg/dl	-	1	-	-	2	-	-	8	5	2	10 (6.4%)
Albúmina < 3 g/dl	-	-	-	-	4	-	4	-	-	2	6 (3.8%)
Radiografía de tórax											
Bronconeumonía	-	-	-	2	1	-	-	-	-	2	11 (7%)
Cardiomegalia	7/9	-	-	-	1	-	-	-	-	4	16 (10%)
CPK elevada	-	-	-	-	1	-	-	-	-	2	3 (1.9%)
CK-MB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3 (1.9%)

**Tabla 3.** Estudios de gabinete alterados en 155 pacientes con enfermedad de Kawasaki informados en México (1977-2010).

Estudios de gabinete	Vizcaíno A	González GN	Rodríguez HR	Frenkel SM	Sotelo CN*	Quezada ChG	Del Ángel A	Coria LJ	Gil VL	Informe casos aislados	Total
Electrocardiograma											
Taquicardia sinusal	6	4	7	1	9	-	-	-	21	7	34 (22%)
Prolongación de QTC	-	1	-	-	5	-	-	-	21	7	11 (7%)
Prolongación de PR-QT	-	1	-	-	3	-	-	-	16	9	8 (5%)
Segmento S-T anormal	-	-	-	-	3	-	-	-	17	9	8 (5%)
Reducción de voltaje QRS	6	1	-	-	-	-	-	-	-	5	11 (8.2%)
Bloqueo AV-GI	-	1	1	1	-	-	-	-	8	3	7 (4.5%)
Ecocardiograma											
Dilatación arteria coronaria	10	7	3	3	8	4	4	4	12	8	61 (39%)
Miocarditis	6	2	-	-	1	-	-	-	-	1	19 (12%)
Derrame pericárdico	-	1	2	2	1	-	2	2	-	-	9 (5.8%)
Discinesia ventricular	-	1	1	1	1	-	-	-	5	1	3 (1.9%)
Insuficiencia aórtica	-	-	-	1	2	-	-	1	-	-	4 (2.5%)
Insuficiencia mitral-tricúspide	-	-	1	-	3*	-	-	-	-	2	9 (5.8%)
Gammagrama de perfusión	3	-	3 normal	-	1 normal	-	1	-	-	2	8 (5%)
Coronariografía anormal	6	-	-	-	1	-	-	-	-	2	3 (1.9%)
Estenosis coronaria	1	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4 (1.9%)
Trombosis coronaria	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2	3 (2.5%)
Aneurisma > 8mm	1	3	-	-	-	-	-	-	-	2	7 (4.5%)

\* Insuficiencia mitral

del tipo de las penicilinas.

En relación con la evolución, el tiempo de internación fue superior a los 15 días entre 1977 y 1987. En los años siguientes, con el uso de gammaglobulina intravenosa, la estadia hospitalaria se redujo a aproximadamente 8 días.

De 124 pacientes (80%) que asistieron a control en la consulta ambulatoria, 61 presentaron dilatación coronaria, de los cuales 51 que fueron seguidos por al menos tres meses después de su egreso, continuaron con muy buena evolución. Once pacientes (7%) que presentaron aneurismas gigantes continúan bajo observación. En ocho pacientes (5%), los autores no registraron el seguimiento.<sup>8</sup> La complicación más grave, el infarto de miocardio, se produjo en ocho niños (5%), de los cuales dos permanecieron bajo control y en tres se llevó a cabo un procedimiento de revascularización<sup>5,16</sup> (Tabla 4).

Tres pacientes fallecieron (1.9%), uno por ruptura del aneurisma y dos por infarto de miocardio.

## Discusión

En la EK, el diagnóstico depende hasta ahora del buen juicio clínico y se la identifica con mayor frecuencia. Es bien conocido que afecta más a los niños de Japón y Corea, con una incidencia anual de 174 niños por 100 000 menores de 5 años.<sup>2</sup> Mientras que entre los de origen caucásico la incidencia es de 8 a 20 por 100 000 menores de 5 años, entre los de ascendencia hispana recientemente se comunicó que alcanza 11 por 100 000. En América latina no se tienen cifras exactas, pero se ha estimado en 3 por 100 000. En México, el primer informe data de 1977, diez años después de la descripción de Kawasaki. Sin embargo, el número de informes de casos ha aumentado, pues tan sólo en los últimos cinco años se publicaron cuatro series e informes aislados que suman 122 casos (78%) del total de los comunicados. Los alcances de este trabajo incluyen lo registrado en México hasta junio de 2010, probablemente existan más casos identificados y tratados pero no publicados.<sup>2-21,33</sup>

La EK es más frecuente en lactantes menores y preescolares, con máximos entre los 2 y los 5 años, pero puede diagnosticarse en menores de un año y adolescentes. En este informe se encontró un mayor número de casos entre

los 3 y 5 años. Los niños con mayor riesgo de complicaciones y de tener una respuesta deficiente al tratamiento son los menores de un año.<sup>34-38</sup> Con respecto al sexo, predomina el masculino, en general en una proporción de 1.5:1; la proporción en México fue de 3.3:1.<sup>2-22</sup>

En lo relativo a la época del año en que se presentan más casos, son los meses de primavera e invierno, aunque en este informe el mayor número se registró durante la primavera.<sup>5,6,10,11,22,39,40</sup>

Hasta ahora el agente causal no ha sido identificado. Durante más de 40 años se han sugerido muchos posibles, aunque en el último decenio se ha insistido en participación de agentes infecciosos virales y bacterianos, entre éstos, *Staphylococcus aureus*, estreptococos, virus parainfluenza, morbilivirus de la familia paramixovirus y bunyavirus. También se menciona la acción de toxinas superantigénicas con capacidad de expansión selectiva en células T VB2-VB8, que también fueron estudiadas en modelos con animales de donde se infirió la posibilidad de implicaciones en la génesis de esta enfermedad.<sup>3,27,28</sup> Asimismo, han cobrado importancia las observaciones acerca de la participación de adenovirus y un nuevo coronavirus humano, el coronavirus *New Haven*, identificado en secreciones de vías respiratorias a partir de un lactante de 6 meses con enfermedad típica de Kawasaki. Además, utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa, se encontraron 8 de 11 niños que dieron positivo para la infección por *Mycoplasma pneumoniae*.<sup>3</sup> En una publicación reciente se considera la participación del óxido nítrico y de especies reactivas de oxígeno producidos por los neutrófilos en las etapas agudas.<sup>24-26,28,29,41</sup>

Hasta ahora los elementos más importantes para el diagnóstico se basan en los hallazgos clínicos; 137 de los pacientes cumplieron los cinco principales criterios de EK, aunque también observamos signos clínicos adicionales como hepatomegalia, dolor abdominal, artralgias y disuria. Se describieron otros datos clínicos menos frecuentes pero que es preciso tener presentes, entre estos están la leuconiquia estriada, que consiste en bandas lisas –generalmente dos–, paralelas a la lúnula de las uñas, que aparentemente son secundarias a edema periungueal;<sup>42</sup> otro

signo observado más en menores de un año es el enrojecimiento de la cicatriz de BCG, la cual se considera secundaria a una reacción cruzada<sup>10,20,43</sup> de la proteína de choque térmico HPS 65 y su homóloga humana HPS. Por otra parte, la vesícula biliar hidrópica, el edema colónico y los nódulos pulmonares son manifestaciones raras pero deben ser consideradas cuando hay dolor abdominal en la etapa aguda y manifestaciones respiratorias persistentes.<sup>5,44-46</sup>

En los casos de sospecha de EK catalogados como atípicos debemos tener presentes los siguientes datos útiles en el diagnóstico: fiebre por más de 9 días, exantema en piel por mayor tiempo y tres signos básicos de la enfermedad, leucocitosis con neutrofilia, elevación de las transaminasas, albúmina menor de 3.5 g/dl y trombocitosis.<sup>35</sup> Existe también un puntaje para la predicción de aneurismas coronarios, diseñado por Harada,<sup>3</sup> según el cual se considera de riesgo a aquel paciente con 4 o más puntos entre los días primero y noveno. Los parámetros son: sexo masculino, edad menor de un año, leucocitos > de 12 000/mm<sup>3</sup>, proteína C-reactiva > de 3 mg/dl, hematocrito > 35, plaquetas > 350 000/mm<sup>3</sup>, albúmina > 3.5 g/dl.<sup>3</sup> En la Tabla 1 se muestran los elementos clínicos considerados en el diagnóstico de los niños en México; 15 de los casos fueron informados como atípicos.<sup>9</sup>

No existen estudios de laboratorio específicos aunque en los dos primeras semanas suele observarse con mayor frecuencia leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación globular, discreta elevación de bilirrubinas en el 10% de los pacientes, así como una elevación de transaminasas moderada en 40% de los casos; en el examen general de orina es posible hallar niveles de leucocitos elevados en 4 a 6 de cada 10 pacientes, trombocitosis con duración de tres a seis semanas, también la proteína C-reactiva en concentraciones mayores de 6 mg/l; se han recomendado otros estudios que sugieren vasculitis tales como: anticuerpos antinucleares (ANA) anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anticuerpos anticélulas endoteliales, los que no han demostrado plena utilidad y pueden ocasionar confusiones. La determinación de las fracciones MB de CPK son útiles para aquellos pacientes con cuadros más graves y con puntajes de riesgo que aumentan la susceptibilidad a presentar infarto; también se sugiere la determinación de triptófano y

kyneurinas en plasma por el método de cromatografía líquida, con lo que se encontraron niveles más elevados en pacientes con EK, éste es un método que, una vez validado, podría tener aplicación como índice de laboratorio útil para el diagnóstico. También para pacientes con cuadros atípicos se sugirió que la determinación de péptidos natriuréticos es un buen marcador de la evolución a infarto del miocardio y se ha recomendado adicionarlo a las pruebas diagnósticas.<sup>47-51</sup> De los hallazgos de laboratorio más firmes encontrados en este trabajo se destacan la leucocitosis con neutrofilia, elevación de VSG, elevación de PCR, trombocitosis, y en un 28%, la transaminasemia; la anemia se documentó en 44% de los casos como se expresa en la Tabla 2.

La radiografía de tórax pueden mostrar infiltrado bronconeumónico especialmente en aquellos pacientes que presentan tos y dificultad respiratoria en el 15% de los casos, aunque también los cambios radiológicos pueden ser provocados por neumonitis, derrames y nódulos pulmonares secundarios a vasculitis. En esta serie encontramos 7% con infiltrado de tipo neumónico.<sup>10,46</sup>

El electrocardiograma puede ser normal en las primeras fases o mostrar cambios como taquicardia, prolongación del PR-QT y ondas Q anormales (datos de infarto); este estudio se encontró alterado en 23% de los pacientes. Entre los cambios encontrados predominó la taquicardia y el QTc prolongado.<sup>3,4-21</sup>

La ecocardiografía es un estudio crucial en el diagnóstico y resulta necesaria en la fase aguda y dentro de los primeros quince días independientemente del tratamiento adecuado y es especialmente importante en los niños con cuadros atípicos o incompletos que manifiestan fiebre y menos de cuatro signos básicos. Este procedimiento se llevó a cabo en los 155 pacientes, mostrando cambios cardiológicos de diversa índole, entre los más relevantes están: la dilatación coronaria, en 39%, con predominio de las lesiones izquierdas; la miocarditis, en 12%; derrame pericárdico en 5.8%, y lesiones valvulares en 5.8%.<sup>3,4-22</sup> Respecto de estas lesiones valvulares aórticas, mitrales y tricuspídeas y los cambios en el lumen arterial han sido informados con menos frecuencia, aunque este tipo de lesiones pueden esperarse como consecuencia de la inflamación de las válvulas cardíacas y cambios coronarios.<sup>3,30,53</sup>

Existen otros procedimientos de mayor precisión utiliza-

**Tabla 4.** Tratamiento y evolución en 155 pacientes con enfermedad de Kawasaki informados en México (1977-2010).

Tratamiento Evolución	Vizcaino A	González GN	Rodríguez HR	Frenkel SM	Sotelo CN*	Quezada ChG	Del Ángel A	Coria LJ	Gil VL	Informe casos aislados	Total
Gammaglobulina 400 g/kg/4 d	-	-	1	1	15	2	0	-	-	1	20 (12.9%)
Gammaglobulina de 1 a 2 g/kg/d/única	-	-	4	7	12	5	15	15	18	6	84 (54%)
Re-tratamiento con gammaglobulina	-	-	-	-	3	-	-	2	3	2	11 (7%)
Aspirina 80 -100 mg/kg/día	13	11	10	-	28	15	15	15	22	11	143 (92%)
Dipiridamol	6	3	-	-	3	-	-	-	12	6	30 (19%)
Pentoxifilina	-	-	-	-	2	-	-	-	-	4	
Pulsos metilprednisolona 30 mg/kg/día/3 días	-	-	-	-	3	-	-	-	-	-	6 (3.8%)
Heparina infusión	-	-	-	-	1	-	-	-	-	3	3 (1.9%)
Prednisona	-	2	-	-	1	-	-	-	-	4	4 (3%)
Cirugía revascularización	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	124 (80%)
Sin secuelas a 3 meses	10	13	10	8*	27	17	10	15	17	4	11 (7%)
Aneurisma gigante 2	2	1	-	-	1	-	-	-	3	4	8 (5%)
Infarto de miocardio	1	1	-	-	-	-	-	-	-	6	8 (5%)
Muerte ruptura aneurisma	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.6%)
Muerte infarto miocardio	1	1	-	-	-	-	-	-	-	1	2 (1.2%)

dos en la identificación de lesiones coronarias, entre éstos están las gammagrafías de perfusión miocárdica y coronariografías, que fueron realizados en menos del 6% de los niños. También es posible solicitar la angiografía coronaria por resonancia magnética, que proporciona imágenes equivalentes a la angiografía coronaria, además informa sobre el flujo en las arterias dilatadas. Otros procedimientos, como la tomografía computarizada por haz de electrones, se utilizan para estimar las características del miocardio y ésta es útil para detectar isquemia miocárdica progresiva; también la tomografía computarizada multicorte, es un recurso no invasivo comparable con la angiografía coronaria para visualizar estenosis arteriales en niños con EK. Últimamente se ha recomendado el empleo de tomografía computarizada dual como un recurso de mayor utilidad que el ecocardiograma Doppler color para la detección de anomalías coronarias. No obstante, recientemente también se han descrito innovaciones tecnológicas a la ecocardiografía que permiten evaluar la respuesta al tratamiento con gammaglobulina intravenosa (GGIV) valorando con dispositivos especiales las paredes arteriales. Algunos de todos estos procedimientos en un futuro pueden constituir los estándares de diagnóstico y seguimiento en la EK.<sup>3,53-56</sup> En México, en el Distrito Federal y en otras ciudades grandes, puede accederse a estas tecnologías, pero en el resto del país no se cuenta con ellas, por lo que los pacientes deben ser trasladados a otros centros médicos para realizar dichos estudios.

El tratamiento más utilizado es la aplicación de GGIV en dosis de 2 g/kg en dosis única para infusión de 12 horas, es el más aceptado y ha permitido reducir la prevalencia de aneurismas a menos del 5% y la mortalidad del 2% al 0.3%,<sup>14</sup> aunque también se ha utilizado el esquema de GGIV en dosis de 400 mg/kg/d durante 5 días, además de aspirina a 80-100 mg/kg/d. De acuerdo con la respuesta se puede repetir la dosis de GGIV o adicionar corticoides, especialmente en los casos refractarios.

También se han recomendado otros agentes terapéuticos, como ciclofosfamida, ciclosporina y ulinastatin, en un limitado número de casos.<sup>3,23,26</sup>

Un producto a base de anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa, el infliximab, se ha utilizado con éxito en casos de resistencia a la gammaglobulina.<sup>3,23,57</sup> Otro anticuerpo monoclonal que inhibe el receptor de glucoproteína plaquetaria IIb/IIIa es el abciximab, que favorece la resolución más rápida de los

aneurismas. Sin embargo, estos fármacos requieren mayor experiencia clínica, las recomendaciones de los últimos tres años citan la mejor efectividad en casos de recaída o resistencia utilizando pulsos de metilprednisolona adionado a la gammaglobulina, en casos de recurrencia de la fiebre o resistencia a la GGIV incluso se ha recomendado la combinación como terapia inicial.<sup>58-61</sup>

En los casos comunicados entre 1977 y 1987, 42 pacientes habían recibido tratamiento básico con aspirina, las series informadas después de esos años incluyen uso de gammaglobulina más aspirina; de acuerdo con los registros obtenidos, 20 niños se trataron con GGIV en dosis de 400 mg/kg/d asociada con aspirina en un período de cinco días. Los casos tratados con GGIV en dosis de 2 g/kg en dosis única y aspirina en dosis convencionales, fueron 84 (54%); en once niños, hubo necesidad de aplicarles dosis adicionales de GGIV por persistir la fiebre; en tres se utilizó metilprednisolona, es prudente comentar que éstos llevaban con fiebre más de una semana al momento de la admisión.

Los pacientes en quienes se aplicó GGIV en el curso de la primera semana en dosis de 2 g/kg, no presentaron alteraciones coronarias y el tiempo de hospitalización fue notablemente menor; 124 (80%) de los pacientes se siguieron por períodos de al menos de tres meses en las consultas ambulatorias y evolucionaron sin secuelas. Otros paciente fueron seguidos entre 6 y 12 meses, en los casos con dilataciones, los autores refirieron que se controlaron de acuerdo con las estratificaciones de riesgo del IV, de la Asociación Americana del Corazón.<sup>3</sup>

Se realizaron estudios encaminados a identificar si existen marcadores genéticos relacionados con riesgos de complicaciones en niños que padecen EK, y los polimorfismos encontrados en el gen HLA-E se asociaron con la posibilidad de presentar aneurismas coronarios. Por otro lado, las alteraciones de la matriz extracelular relacionadas con el procolágeno tipo III (PIIINP) y las metaloproteínas identificadas con biomarcadores en 35 adolescentes y adultos jóvenes que padecieron EK mostraron una asociación entre la concentración elevada de PIIINP y la gravedad de las lesiones coronarias; sin embargo, son necesarios más estudios confirmatorios al respecto.<sup>21,30,61-63</sup>

En México, y probablemente en muchos países de las Américas, no conocemos el número de pacientes con EK y que han llegado a la edad adulta manifestando de manera temprana isquemia miocárdica.<sup>15,52</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.siic.salud.com

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

#### Bibliografía

1. Kawasaki T, Kosaki F. Febrile oculo-orocutaneous acrodermatous syndrome with or without acute non-suppurative cervical lymphadenitis in infancy and childhood: clinical observations of 50 cases. *Allergy* 16:178-222, 1967.  
2. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K, Yanagawa H. Increasing incidence of Kawasaki disease in Japan: Nationwide survey. *Pediatr Int* 50:287-290, 2008.  
3. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA et al. Committee on rheumatic fever, endocarditic and Kawasaki Disease Council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. Diagnosis, treatment, and long term management of kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic fever, endocarditic and Kawasaki disease, Council on cardiovascular Disease in the young. American Heart Association. *Circulation*

110:2747-2771, 2004.

4. Rodríguez-Suárez S. Síndrome linfomucocutáneo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 34:53-57, 1977.  
5. Vizcaino-Alarcón A, Arévalo-Salas A, Rodríguez-López AM, Sadowinski PS. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 48:398-408, 1991.  
6. González-Galanés M, Urban-Vázquez H, Santamaría-Díaz M, Garbea-Robles MC. Enfermedad de Kawasaki en México. Análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 48:409-46, 1991.  
7. Rodríguez-Herrera R, Carvajal-Rodríguez L, Reynés-Manzur J, García-Piña C, Barrios-Fuentes R, y cols. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 22(2):97-103, 2001.  
8. Frenkel-Salamón M, Ocaña-García LA, Bautista-Santos A, Cortina-Ramírez M, Cortina-Watson J. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en ocho casos del Centro Médico ABC. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 49(2):66-72, 2004.

9. Coria-Lorenzo JJ, Cervantes-Parra V, Urtiz-Jerónimo F, Reyes-López A, Coria-Guerrero JA. Características clínicas de niños con Kawasaki atípico en un hospital de alta especialización. *Rev Mex Pediatr* 7(1):9-15, 2007.  
10. Sotelo N, González LA. Kawasaki disease: A rare pediatric pathology in Mexico twenty cases report from the hospital infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 77(4):299-307, 2007.  
11. Quezada-Chavarría G, Ramírez-Serrallonga R, Salazar-Salas J, Fernández-Gómez I, Esparza-Pérez RI. Enfermedad de Kawasaki análisis de 17 casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 47(1):61-64, 2009.  
12. Del Angel-Aguilar A, Rodríguez-Herrera R, Diaz-Luna JL, Escárcega-Fujigaki P, Hernández-Peredo G, Alonso-Acosta JG y col. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en un hospital de segundo nivel. *Rev Enf Infecciosas Pediatr* 22:70-76, 2009.

# Tasas de conversiones tuberculínicas entre trabajadores de la salud

## *Tuberculin conversion rates among health care workers*



**Claudio Daniel González**

Médico de Planta de la Unidad Neumotisiología, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

### Abstract

*Tuberculin conversion rates (TCR) can provide early detection of new infected people among health care workers (HCW). Among 544 HCW with previous negative reactions, 275 of them agreed to receive a new dose of PPD 2 TU in the following year. Nurses, physicians, technicians, administrative staff, biochemists, chiropractics, surgical assistants, pharmacists, psychologists and others were evaluated. Tuberculin conversor was considered any HCW with a > 10 mm reaction to PPD 2 TU and a 5 mg/kg dose of isoniazid was prescribed to them after active tuberculosis was ruled out. Mean age was 45.6 ± 11.3 years and 76.3% of the sample (210/275) were females. 36.7% of the HCW evaluated were nurses (101/275), 17.7% were physicians, 14.9% were technicians, 10.9% corresponded to administrative staff, 5.1% were biochemists and 14.5% were distributed among other HCW. Global TCR was 8.3%, 11.8% of nurses converted, 10% of administrative staff, 7.3% of technicians and 2% of physicians (p = NS). Isoniazid was prescribed to 23 HCW, with 52% of adherence to the intervention. During the study period, eight new cases of tuberculosis were reported among the HCW. In conclusion, TCR are still high in our hospital and nurses constitute the most vulnerable group. The adoption of adequate biosecurity measures is unavoidable.*

**Key words:** tuberculosis, conversion rates, conversion, tuberculin



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

### Introducción

La tasa de incidencia de tuberculosis (TB) en Argentina es de 26.3 casos por 100 000 habitantes, lo que la ubica en un país de incidencia intermedia de esta enfermedad.<sup>1</sup> En países en vías de desarrollo, la incidencia de TB en trabajadores de la salud (TS) puede alcanzar tasas diez veces mayores de las de la población general.<sup>2</sup> Las diferentes incidencias se relacionan con el número de admisiones por TB y el tipo de actividad desempeñada en cada centro.<sup>2-8</sup>

**María de los Angeles Barth**, Médico Neumólogo Universitario, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

**Gloria C. Araujo**, Enfermera Profesional, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

**Silvana M. Hernández**, Enfermera Profesional, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

**Silvia R. Ibaló**, Enfermera Profesional, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

**Josefina C. D'Agostino**, Enfermera Profesional, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

**Yolanda H. Negreti**, Enfermera Profesional, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

### Resumen

Las tasas de conversiones tuberculínicas (TCT) permiten detectar tempranamente nuevos infectados entre los trabajadores de la salud (TS). Sobre 544 trabajadores con reacciones negativas, 275 aceptaron realizarse una nueva dosis de 2 UT de PPD al año siguiente. Se evaluaron enfermeras, médicos, técnicos, administrativos, bioquímicos, kinesiólogos, instrumentadoras, farmacéuticas, psicólogos y otros. Se consideró convertidor tuberculínico a aquel TS con reacción al PPD de 10 mm o mayores, al que se le indicó isoniazida a razón de 5 mg/kg una vez descartada tuberculosis en actividad. La media de edad fue de 45.6 ± 11.3 años y el sexo femenino constituyó el 76.3% de la muestra (210/275). Un 36.7% la integraron enfermeras (101/275), 17.7% fueron médicos, 14.9% técnicos, 10.9% administrativos, 5.1% bioquímicos y otros (14.5%). La tasa de conversión global fue de 8.3%, 11.8% en enfermeras, 10% en administrativos, 7.3% en técnicos, 7.1% en bioquímicos y 2% en médicos (p = NS). Se indicó isoniazida en 23 TS, con un cumplimiento del 52%. En el año de observación se denunciaron 8 casos nuevos de tuberculosis entre TS de nuestro hospital. La TCT en nuestro hospital es aún elevada, la actividad de enfermería es el grupo más vulnerable. Se considera ineludible la adopción de medidas de bioseguridad adecuadas.

**Palabras clave:** tuberculosis, tasas de conversión, tuberculina

En Argentina, según un trabajo multicéntrico llevado a cabo sobre 16 hospitales con más de 10 egresos anuales por TB, la incidencia de esta enfermedad entre TS fue de 111.3 casos/100 000 (rango = 33.8-550.3/100 000), casi cuatro veces superior a la de la población general para el mismo período. Al menos la mitad de los casos se registraron entre el personal de enfermería, y en este subgrupo, la frecuencia de multirresistencia (MR) fue más elevada. También se observó una relación entre dichas tasas y la falta de cumplimiento de medidas adecuadas de bioseguridad.<sup>9</sup>

La conversión tuberculínica está reconocida como una situación que aumenta el riesgo de enfermar por TB, ya que la mitad de los nuevos casos se producen dentro de los dos primeros años luego de adquirir la infección.<sup>10,11</sup> Las tasas de conversiones tuberculínicas (TCT) permiten estimar anualmente qué porcentajes de nuevos infectados por TB existen entre los TS. La identificación de un TS con conversión permite además indicar las intervenciones necesarias para prevenir el desarrollo de la enfermedad o

Recepción: 16/10/2010 - Aprobación: 20/2/2011

Primera edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): 24/2/2011

Enviar correspondencia a: Claudio Daniel González, Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, 1431, Buenos Aires, Argentina  
claudiogonzalez57@hotmail.com

**Agradecimiento:** Los autores agradecen a la Dra. Marina Khoury por el asesoramiento brindado en el análisis estadístico de este trabajo.



**Tabla 1.** Descripción de los resultados discriminados por actividad.

Actividad	Adhesión al estudio	Edad	Sexo femenino	Tasa de conversión	Valor de PPD en convertidores
Enfermería	101/159 (63.5%)	46.6 ± 11.4 años	73/101 (72.2%)	12/101 (11.8 %)	12.5 ± 2.6 mm
Médicos	49/153 (32%)	43.9 ± 11.2 años	28/49 (57.1%)	1/49 (2%)	12 mm
Técnicos	41/72 (56.9%)	43.9 ± 10.9 años	32/41 (78%)	3/41 (7.3%)	10.6 ± 1.15 mm
Administrativos	30/50 (60%)	44.1 ± 12.9 años	29/30 (96.6%)	3/30 (10%)*	11.6 ± .5 mm
Bioquímicos	14/17 (82.3%)	50.9 ± 8.8 años	13/14 (92.8%)	1/14 (7.1%)	15 mm
Otros	40/93 (43%)	46.9 ± 7.7 años	35/40 (87.5%)	3/40 (7.5%)	11 ± 1 mm
Total	275/544 (50.5%)	45.6 ± 11.3 años	210/275 (76.3%)	23/ 275 (8.3%)	12.4 ± 2.0 mm

\* Las tres conversiones corresponden a empleados de un sector de la Administración Central, donde trabajan 10 personas.

bien para tratarla. Si bien no existe un criterio unánime sobre cuál sería el porcentaje de conversiones tuberculínicas aceptable entre TS, algunos autores proponen para hospitales de mediana o alta complejidad un valor menor del 5%.<sup>12-14</sup>

El objetivo del presente trabajo fue describir las tasas anuales de conversión tuberculínica en una muestra de TS.

## Materiales y métodos

El presente estudio se realizó en un hospital general para enfermedades agudas de la ciudad de Buenos Aires, con 450 camas. En 2009 contaba con 1 902 trabajadores de planta estables, 12 326 egresos anuales totales y 65 egresos por TB. Se desarrolló un Programa de Prevención y Tratamiento de TB en TS que evaluó 1 549 TS entre diciembre de 1997 y el 31 de diciembre de 2009. Dicho programa se estructuró sobre un control administrativo, indicaciones de ingeniería sanitaria para control ambiental y medidas de protección respiratoria personalizada, de acuerdo con lo sugerido por organismos internacionales.<sup>15</sup> El hospital no disponía de habitaciones de aislamiento respiratorio estricto ni sistemas de ventilación forzada para pacientes bacilíferos, como tampoco de filtros HEPA. En la Unidad de Neumotisiología se contaba con quince camas de internación con dos extractores de aire y ventanas abiertas. El personal recibió respiradores de partículas de alta eficiencia como medida de protección respiratoria personal.

El programa desarrolló actividades de educación para la salud, controles en el personal con diferentes niveles de exposición (se detectaron ocho casos de TB en TS en el período 1997-2008) y dos estudios de prevalencia. Para estos estudios cada trabajador completó un formulario con sus antecedentes personales y recibió una dosis de PPD 2 UT lote 194, aportada por el Instituto Carlos Malbrán, dependiente del Ministerio de Salud de la Nación. Se utilizó la técnica de Mantoux y se adoptó un valor umbral  $\geq 10$  mm para considerar una reacción como significativa de infección tuberculosa.<sup>15</sup> Se evaluaron los departamentos de Medicina, Urgencia, Cirugía, Diagnóstico, Promoción y Protección de la Salud, Administración Central y Servicios Generales. Participaron enfermeras, médicos, técnicos, administrativos, bioquímicos, trabajadores sociales, kinesiólogos, instrumentadoras, fonoaudiólogas, farma-céuticas, psicólogos, personal de mantenimiento, estudiantes, odontólogos y biólogos. La prevalencia de infección entre TS durante 2008 fue del 35%.<sup>16</sup> En 2009, los 544 TS que habían presentado reacciones negativas en el año anterior fueron invitados a recibir una nueva dosis de PPD 2 UT. Se definió como convertidor tuberculínico (CT) al TS previamente negativo que, dentro de los dos años, presentaba una reacción al PPD  $\geq 10$  mm.<sup>15</sup> Todo CT fue evaluado con radiografía de tórax y control clínico, indicándosele isoniazida a razón de 5 mg/kg al menos durante 6 meses una vez descartada la posibilidad de tuberculosis en actividad.

Los resultados se presentan como media  $\pm$  desviación estándar para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas. Para comparar dos grupos se empleó la prueba de *chi* cuadrado para variables categóricas y la prueba de Student para variables continuas; se consideró significativo un valor de  $p \geq 0.05$ .

## Resultados

De los 544 TS con reacción tuberculínica negativa en 2008, 275 (50.5%) adhirieron al relevamiento. La media de edad fue de 45.6  $\pm$  11.3 años. El sexo femenino constituyó el 76.3% de la muestra (210/275). Un 36.7% la integraron enfermeras (101/275), 17.7% eran médicos (49/275), 14.9% técnicos (41/275), 10.9% empleados administrativos (30/275), 5.1% bioquímicos (14/275) y un 14.5%, otros (40/275). El promedio del valor de lectura de PPD en 2008 fue de 1.95  $\pm$  3.1 mm. La TCT global fue de 8.3% ( $n = 23$ ), sin diferencias significativas entre las distintas actividades. Un 52% (12/23) de los infectados a los que se indicó quimioprofilaxis finalizaron el esquema. La descripción de las muestras y los resultados se muestran en la Tabla 1, y en la Tabla 2 se presenta la comparación de convertidores y no convertidores. De los 23 TS convertidores, 10 habían tenido una lectura de PPD de 0 mm en 2008, y el rango de lecturas en 2009 fue de 10 a 12 mm. Hubo 6 TS que presentaron lecturas entre 4 y 6 mm y en el 2009 las lecturas fueron entre 10 y 18 mm. En tres TS la lectura de 2008 fue de 7 mm y en 2009 fue entre 12 y 16 mm. En cuatro TS la lectura de 2008 fue de 8 mm, y en 2009 fue de 10 a 15 mm.

En el año de observación se denunciaron 8 nuevos casos de tuberculosis entre TS de nuestro hospital (3 empleados administrativos, 1 enfermera, 1 médico, 1 farmacéutico, 1 empleada de cocina y 1 empleado de limpieza), ninguno de los cuales había participado en el estudio.

## Discusión

Un primer punto de interés sobre este trabajo se refiere al hecho de que apenas la mitad de los TS con reacciones negativas al PPD aceptaron participar del estudio. Este comportamiento ya había sido observado en los dos estudios de prevalencia previos, con 63.6% y 70.8% de adhesión global, y una adhesión por parte de los médicos de 50% y 39%, respectivamente, en relación con otras actividades.<sup>16</sup> Estos hallazgos son también mencionados en la bibliografía consultada.<sup>4,17-21</sup>

Un segundo punto de interés lo constituyen las TCT observadas. Se había encontrado una frecuencia de infección del 35% en 2008 y la tasa de conversión global en la muestra fue de 8.4%, lo que resultó menor a la mayoría de las experiencias consultadas.

En México, país con una tasa de incidencia de TB de 21 casos/100 000 habitantes durante el período en estudio, sobre 1 617 TS se observó que 43.3% de ellos estaban infectados y que un 20% convertía su reacción al PPD durante el primer año de observación.<sup>3</sup> En un trabajo multicéntrico realizado en Brasil, donde la tasa de incidencia era de 62 casos/100 000 habitantes, se halló una prevalencia de infección entre TS del 49% y una TCT anual del 8.7%.<sup>4</sup> Sólo sobre estudiantes de ese país las tasas

**Tabla 2.** Comparación de convertidores y no convertidores.

Características	Convertidores (n = 23)	No convertidores (n = 252)	p
Sexo femenino	18 (78.2%)	192 (76.1%)	0.82
Edad	46.8 ± 10.1 años	45.4 ± 11.4 años	0.57
Enfermería	12 (52.17%)	89 (35.32%)	0.16
Administrativos	3 (13.04%)	27 (10.71%)	0.7

fueron sensiblemente menores que las informadas en nuestra experiencia: 3.9%.<sup>22</sup> Por último, en Perú, donde la tasa de incidencia era de 211 casos/100 000, la prevalencia de infección entre los TS fue del 60% y la tasa de conversión entre médicos alcanzó un 17% anual.<sup>23</sup>

En relación con la distribución de dichas tasas según la actividad desempeñada, en nuestro trabajo el personal de enfermería presentaba los valores más elevados frente a otros trabajadores, aunque no alcanzó diferencias estadísticamente significativas. No obstante, en la bibliografía consultada la actividad enfermería presentó el mayor riesgo, tanto de infectarse como de enfermar por TB.<sup>2-9,15</sup>

Otro aspecto de interés lo constituyó el hecho de que empleados administrativos, técnicos o bioquímicos que no tenían acceso directo o prolongado al cuidado de pacientes, presentaban tasas de conversión mayores que lo esperado (7% a 10%). Entre los ocho nuevos casos de TB que aparecieron durante el año en el que se realizaba el estudio de tasas de conversión, tres correspondieron a empleados administrativos que trabajaban en áreas de atención al público. Llamativamente, sobre diez empleados de un sector de la Administración Central, tres presentaron conversión tuberculínica, lo que permitiría sospechar la posibilidad de transmisión nosocomial de TB desde el público en general.

A pesar del contexto epidemiológico descrito, aún no se efectivizaron en nuestro hospital las medidas de ingeniería sanitaria sugeridas y las medidas de protección respiratoria personalizada carecen del cumplimiento deseado, aun cuando se demostró que la respuesta en ambos niveles de control puede reducir drásticamente la posibilidad de transmisión intrahospitalaria de la enfermedad.<sup>24,25</sup>

Por último, entre aquellos TS a los que se les indicó quimioprofilaxis, el cumplimiento alcanzó el 52%, valor semejante al de otras experiencias.<sup>2</sup>

Una limitación del estudio radica en que, dado su carácter voluntario, aquellos TS que se evalúan suelen ser los que muestran mayor interés por el cuidado de su salud. Por lo tanto, las tasas de conversiones encontradas reflejarían una realidad parcial, ya que se ignora cuáles serían los valores de otros grupos no evaluados con similares niveles de exposición que habitualmente no adhieren a estos controles.

Otra limitación la constituye la posibilidad de que entre algunos de los TS podrían existir resultados falsos posi-

vos o negativos. En primer término, la no realización de la prueba de los dos pasos en la aplicación del reactivo PPD podría encubrir falsos positivos por el fenómeno llamado de reforzamiento o efecto *booster*, dependiendo éste del tiempo transcurrido entre la primera y la segunda aplicación del reactivo, la edad y la aplicación previa de la vacuna BCG.<sup>21,26-28</sup> Aunque el porcentaje de dicho efecto de reforzamiento es variable, se estima que la repetición de una nueva dosis de PPD a TS con reacción negativa una semana antes, contribuiría a reducir dichos falsos resultados en un 10%.<sup>2</sup> Lamentablemente, razones de disponibilidad del recurso humano y la baja adhesión observada entre los TS a este tipo de procedimientos, nos impidieron realizar dos aplicaciones por cada registro.

En segundo término, la media de la respuesta al reactivo PPD en convertidores fue de 12.4 ± 2.1 mm, por lo que el rango inferior estaba apenas en el umbral de 10 mm. Se ha reconocido que existen diferencias de 1.3 a 1.9 mm en la lectura intraindividual y de 2 a 2.5 mm en la lectura interindividual, por lo que algunas lecturas en el rango inferior podrían estar sesgadas por dicho defecto.<sup>28</sup> En nuestra experiencia, dado que, por lo general las reacciones observadas en los convertidores fueron de al menos 6 mm o más con respecto a sus valores previos, la posibilidad de error en la lectura interindividual aparece como una hipótesis poco probable.

Por último, deberían considerarse posibles diferencias en los resultados entre nuestro trabajo y los realizados en otros países de la región en relación con el reactivo PPD utilizado. Los trabajos en Brasil utilizaron el reactivo Tubersol 5 UT (laboratorio Pasteur-Merieux, Toronto, Canadá), al igual que algunos en México; en tanto en Perú se utilizó el reactivo de referencia internacional RT23 2 UT (Statens Seruminstitut, Copenhague, Dinamarca). En Argentina, desde 1996 se utiliza un reactivo PPD 2 UT denominado lote 194, elaborado a través de un convenio entre tres instituciones de nuestro país y obtenido a partir de 9 cepas de *M. tuberculosis* del mencionado PPD RT23. Un estudio comparativo llevado a cabo en Brasil sobre TS a los que se les aplicaron los reactivos Tubersol 5 UT y RT23 2 UT, mostró un comportamiento equivalente entre ambas preparaciones.<sup>29</sup> No obstante, esta equivalencia aún no pudo demostrarse entre el reactivo lote 194 y las formulaciones descritas.

Como aspecto positivo de la presente experiencia debería destacarse que es el primer estudio sobre conversiones tuberculínicas realizada en nuestro país en el contexto de un programa de doce años de existencia.

En síntesis, consideramos que es de vital importancia acompañar el examen periódico de los trabajadores y las intervenciones educativas con políticas de salud que aseguren condiciones de bioseguridad adecuadas para los TS con diferentes niveles de exposición a la TB.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.siic.salud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

#### Bibliografía

- Programa Nacional de Tuberculosis, INER/CONI, ANLIS, Ministerio de Salud de la Nación. Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina, período 1980-2008. En: [www.anlis.gov.ar/inst/iner/archivos/NotificacionTB\\_08.pdf](http://www.anlis.gov.ar/inst/iner/archivos/NotificacionTB_08.pdf).
- Joshi R, Reingold AL, Menzies D et al. Tuberculosis among health care workers in low and middle income countries:

- a systematic review. *Plos Medicine* 3:2376-2391, 2006.
- Ostrovsky-Zeichner L, Rangel Frausto MS, García Romero E, Vázquez A, Ibarra MJ, León Rosales SP. Tuberculosis en los trabajadores de la salud: importancia de los programas de vigilancia y control. *Salud Pública de México* 42(1):48-52, 2000.
- Roth VR, Garret DO, Laserson KF et al. A multicenter evaluation of tuberculin skin test positivity among health

- care workers in Brazilian hospitals. *Int J Tuberc Lung Dis* 12:1335-1342, 2005.
- Sotgiu G, Arbire AS, Cojocariu V et al. High risk of tuberculosis in health care workers in Romania. *Int J Tuberc Lung Dis* 12(6):606-611, 2008.
- Hosoglu S, Tanrikulu AC, Dagli C, Akalin S. Tuberculosis among health care workers in a short working period. *Am J Infect Control* 33(1):23-26, 2005.

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 Papelnat SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de junio de 2011, en las páginas de [www.siic.info](http://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.

## Insuficiencia renal aguda en pacientes obstétricas en estado crítico



Alfredo Jorge Sánchez Valdivia  
Hospital Universitario Faustino Pérez, Matanzas, Cuba

**Introducción:** Entre las complicaciones más graves del embarazo está la insuficiencia renal aguda (IRA). El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, terapéuticas y pronósticas de pacientes obstétricas críticamente enfermas con IRA. **Pacientes y métodos:** Se trata de un estudio observacional llevado a cabo entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2009, en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital Faustino Pérez, en la ciudad de Matanzas, Cuba, con pacientes obstétricas críticamente enfermas con IRA, ingresadas en la unidad. **Resultados:** La IRA se produjo en 30 de 234 pacientes (12.8%) ingresadas, con una mortalidad de 23.3%. La necrosis tubular aguda fue la patología predominante y la principal causa fue la enfermedad hipertensiva del embarazo. Hubo 17 casos (56.6%) en el tercer nivel de la clasificación RIFLE modificada. El 26.6% evolucionó a disfunción o insuficiencia multiorgánica y el 75% falleció. Los métodos de depuradores extrarrenales se usaron en 19 pacientes (63.2%) y las técnicas continuas (46.6%) prevalecieron en las empleadas. **Conclusión:** La paciente obstétrica tiene riesgo de sufrir IRA. Los métodos de depuración renal son la piedra angular del tratamiento. Estas pacientes deben ser tratadas por un equipo multidisciplinario en la unidad de cuidados intensivos.


 **Artículo completo:** [www.siic.salud.com/saludiciencia/182/444.htm](http://www.siic.salud.com/saludiciencia/182/444.htm)  
**Extensión aproximada:** 7 páginas

## Resistência à insulina e hipertensão arterial

Nereida K. C. Lima  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, San Pablo, Brasil

A primeira síndrome que agregou resistência à insulina (RI), intolerância à glicose, hiperinsulinemia, aumento de triglicérides, redução do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade) e hipertensão arterial, denominada síndrome X, foi proposta (*propuesta*) por Gerald M. Reaven, em 1988. Muitos estudos comprovaram que esta síndrome está associada a elevado risco (*riesgo*) cardiovascular. Recentemente, evidenciamos que cerca de 50% dos pacientes com hipertensão primária são resistentes à insulina, tanto tratados como não tratados. Os indivíduos hipertensos com RI tinham índice de massa corpórea, níveis de triglicérides, glicemia e insulinemia maiores, com colesterol HDL mais baixo (*bajo*). Este subgrupo de pacientes com hipertensão está, provavelmente, sob maior (*bajo mayor*) risco cardiovascular. No entanto (*Sin embargo*), a ligação (*unión*) entre RI e hipertensão não ocorre só (*no ocurre solo*) em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Voluntários do sexo masculino, magros, hipertensos não tratados, com a mesma composição corporal e perfil lipídico, apresentaram maiores RI e hiperinsulinemia. Alguns estudos demonstraram que a RI pode predizer (*puede predecir*) morte e eventos cardiovasculares independentemente de fatores (*factores*) de risco tradicionais. É importante aprender a controlar a RI,

principalmente em indivíduos com alto risco cardiovascular. Intervenções no estilo de vida podem reduzir a RI, apesar de ela persistir em pacientes hipertensos, quando comparados aos (*cuando son comparados con los*) normotensos. Talvez sejam (*sean*) necessárias intervenções dietéticas mais específicas neste grupo. A abordagem (*El abordaje*) farmacológica é uma perspectiva para tratar a RI, mas serão necessários estudos prospectivos que nos mostrem benefícios no risco cardiovascular.


 **Artículo completo:** [www.siic.salud.com/saludiciencia/182/445.htm](http://www.siic.salud.com/saludiciencia/182/445.htm)  
**Extensión aproximada:** 8 páginas

## Estrategias de vacunación en niños VIH positivos



Reené Naidoo  
Red Cross War Memorial Children's Hospital, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

La inmunización de los niños VIH positivos es un campo de rápida evolución ya que la terapia antirretroviral (TAR) se encuentra más fácilmente disponible en los países en vías de desarrollo. Se ha descrito adecuadamente que los pacientes infectados por el VIH presentan respuestas inmunogénicas subóptimas frente a las vacunas pediátricas de rutina. Este artículo es una revisión de la bibliografía publicada en los últimos 10 años acerca de la inmunización de los niños que reciben TAR, con énfasis específico en las reinmunizaciones. La revacunación es claramente necesaria, pero no se han establecido con claridad los métodos óptimos. Existen también dos grupos diferentes de niños a considerar: los que inician la TAR durante la primera infancia, cuando se administran las primeras series de vacunas, y aquellos que inician la TAR después del primer año de vida. Las investigaciones recientes sugieren que el inicio temprano de la TAR durante la infancia preserva la función de los linfocitos B y la memoria de la respuesta a las vacunas, lo que resulta en protección prolongada. No se definió la necesidad de las dosis de refuerzo después de la inmunización primaria en estos niños. Aquellos que iniciaron la TAR después del primer año de vida requieren repetir las series de vacunas iniciales o múltiples dosis de refuerzo debido a deficiencias inmunitarias funcionales. La reinmunización dirigida sobre la base de la cuantificación de los títulos de anticuerpos, de los análisis de la proliferación de linfocitos, o ambos, no es posible en países con recursos limitados. En estos contextos, deberían proponerse normativas de reinmunización de rutina sin una pesquisa de laboratorio previa.


 **Artículo completo:** [www.siic.salud.com/saludiciencia/182/446.htm](http://www.siic.salud.com/saludiciencia/182/446.htm)  
**Extensión aproximada:** 6 páginas

## UCA Células de Langerhans en la mucosa bucal

Zulema Casariego  
Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina

Actualmente, las células dendríticas en tejidos periféricos, piel y mucosas son centro de numerosas publicaciones. De acuerdo con su localización se clasifican en subtipos de

diferente denominación. Su posición apropiada les permite ejercer un papel crucial en la detección y la captación de antígenos y su presentación a los linfocitos T en centros linfoides, iniciando la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Debe destacarse además su actuación en la tolerancia inmunitaria y su participación en diversas enfermedades autoinmunes como la enfermedad periodontal e incluso el cáncer de células escamosas. Presentamos una actualización centrada de los últimos estudios realizados y destacamos el conocimiento de los marcadores inmunológicos y las características fundamentales de los subtipos, células de Langerhans y células plasmacitoides, especialmente en la mucosa oral. La disminución de los distintos fenotipos de células dendríticas en lesiones cancerizables y en la vejez, así como su ausencia en neoplasias malignas son aspectos a destacar. Comunicamos a la vez nuestro primer acercamiento a la microscopía electrónica de barrido para observarlas en tejido mucoso sano y de tres lesiones: mucosa hiperplásica, gingivitis descamativa y úlceras aftosas recidivantes con vasculitis.


 **Artículo completo:** [www.siicsalud.com/saludiciencia/182/447.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/182/447.htm)  
Extensión aproximada: 5 páginas

### Nuevos métodos de detección del cáncer cervicouterino en Tailandia



**Bandit Chumworathayi**  
Khon Kaen University, Khon Kaen, Tailandia

El cáncer cervicouterino es el cáncer más frecuente en las mujeres tailandesas. Su incidencia es de 24.7 por cada 100 000 mujeres o 6 000 a 7 000 nuevos casos por año. Es un cáncer que se puede prevenir y se puede tratar cuando se detecta precozmente, en un estadio precanceroso. Sin embargo, continúa siendo un importante problema de salud pública en Tailandia debido a que su incidencia se mantiene alta pese a las iniciativas de la salud pública. Recientemente se han introducido dos nuevos métodos de detección con el fin de mejorar su prevención. La inspección visual con ácido acético (IVA) y crioterapia, como un programa de prevención de cáncer cervicouterino en una sola visita, se llevó a cabo como una demostración del proyecto S.A.F.E. (acrónimo de Programa de Seguridad, Accesibilidad, Factibilidad y Esfuerzo) en el año 2000, y se realiza formalmente desde 2005 en Tailandia. Los resultados de diversas pruebas indican su efectividad. El siguiente artículo es una revisión de la bibliografía publicada al respecto.

 **Artículo completo:** [www.siicsalud.com/saludiciencia/182/448.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/182/448.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas


### Enseñanza de la Salud Pública durante el pregrado en India



**Baridalyne Nongkynrih**  
All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India

La Salud Pública, Medicina Comunitaria o Medicina Preventiva y Social, como se la conoce habitualmente en las facultades de medicina de India, es una materia importante en términos de su relevancia para la salud. En este estudio se intenta ofrecer una visión general de la enseñanza de Medicina Comunitaria en el nivel de programa de las facultades de medicina de India. En la actualidad existen 299 facultades médicas en India, de las cuales egresan unos 28 000 graduados al año. Se enseña Medicina Comunitaria en todas

las facultades. Hemos citado ejemplos de enseñanza innovadora y de métodos de evaluación que han sido empleados en algunas facultades de medicina en el país, así como hemos intentado aprender lecciones de los casos discutidos. Se observa que los programas fuertemente basados en la experiencia comunitaria, el abordaje multidisciplinario, la participación activa de la población, la provisión de servicios de atención médica, la permanencia en el lugar de los estudiantes y los métodos de enseñanza epidemiológica por medio de situaciones de la vida real, lo que los hace interesantes y relevantes para los alumnos, son algunos de los métodos esenciales para un entrenamiento exitoso en Salud Pública de los estudiantes de pregrado. Por lo tanto, la enseñanza basada en la comunidad debería enfatizarse de manera destacada.


 **Artículo completo:** [www.siicsalud.com/saludiciencia/182/449.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/182/449.htm)  
Extensión aproximada: 8 páginas

### El sistema renina-angiotensina-aldosterona y el estado protrombótico en la hipertensión arterial



**Anna Remkova**  
Department of Internal Medicine Slovak Medical University in Bratislava, Bratislava, Eslovaquia

La hipertensión arterial se asocia con un incremento en el riesgo de eventos tromboticos oclusivos, como consecuencia de un estado protrombótico presente en los pacientes hipertensos. Una serie de anomalías de la hemostasia parecen desempeñar un papel en las complicaciones tromboticas de la hipertensión. Sistemáticamente se ha informado acerca de disfunción endotelial, incremento de la activación plaquetaria, aumento de la actividad del sistema de la coagulación y reducción de la función del sistema fibrinolítico en los pacientes hipertensos. Estas alteraciones pueden inducirse por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y contribuir a un mayor riesgo y gravedad del daño de los órganos blanco. El tratamiento antihipertensivo con antagonistas del SRAA podría revertir estas alteraciones protrombóticas. Dado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) tienen dos mecanismos diferentes de interrupción del SRAA, cada terapia podría tener repercusiones distintas sobre el estado protrombótico de los pacientes hipertensos. En algunos estudios se demostró un efecto beneficioso sobre el estado protrombótico de los IECA en particular y también de algunos ARA-II de forma parcial. El potencial efecto antitrombótico de los inhibidores del SRAA podría contribuir a la preservación de la función cardiovascular. Los datos disponibles pueden ofrecer una explicación adicional de la eficacia de los inhibidores del SRAA en la prevención de los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

 **Artículo completo:** [www.siicsalud.com/saludiciencia/182/450.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/182/450.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

La Red Científica Iberoamericana (RedCIbe) difunde los avances médicos y de la salud de América Latina, España y Portugal que contribuyen al progreso de las ciencias médicas de la región.

La RedCIbe, como parte integrante del programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE), publica en esta sección de Salud(i)Ciencia entrevistas, artículos e informes territoriales o especializados de calificados profesionales comprometidos con la salud de Iberoamérica.

## Conocimientos acerca del VIH/sida entre los adolescentes de Bolivia, Chile y México

### *Knowledge about HIV/AIDS among adolescents in Bolivia, Chile and Mexico*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**Teresa Margarita Torres López**

MD, Doctorado en Antropología Social,  
Profesor-Investigador, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

El objetivo del estudio que emprendimos\* fue comprender las dimensiones culturales del VIH/sida entre estudiantes adolescentes. Para ello, se realizó una investigación de tipo antropológica y cognitiva, con la finalidad de registrar los dominios de conocimiento que una población considera relevantes dentro de su cultura (en este caso, el concepto VIH/sida). Se llevó a cabo en las ciudades de Cochabamba (Bolivia), Talca (Chile) y Guadalajara (México) entre 2007 y 2008. Participaron 184 jóvenes (de 14 a 19 años de edad), estudiantes de centros de educación media superior de cada país.

Fueron utilizadas dos técnicas: una de listados libres, en la cual se busca la asociación del término VIH/sida con otros conceptos. De este listado se seleccionaron 20 términos de acuerdo con su frecuencia y orden de mención, a fin de conformar los elementos de la segunda técnica. Esta consistió en el sorteo de montones (o *pile sort*) en el que se les presentaron a los participantes 20 tarjetas con los términos seleccionados y se les pidió que hicieran agrupaciones de palabras de acuerdo con su criterio personal; este último era anotado en cada montón a fin de etiquetarlo. Con dichas agrupaciones se realizó un análisis para encontrar el nivel de consenso entre los participantes con respecto al tema en estudio.

Entre los resultados se destaca lo siguiente: para los jóvenes de Bolivia (tanto varones como mujeres), el VIH/sida es una enfermedad o síndrome que daña al cuerpo en su sistema inmunitario y lleva a la muerte. Es causada tanto por prácticas sexuales como por el consumo de drogas. En esta visión se diferenciaron dos fases: la primera, centrada en las causas de la enfermedad (o el antes), y la segunda, la muerte social del enfermo (o el después). En el antes se señalaron situaciones de peligro y tentación que llevan al contagio por no usar protección durante las prácticas sexuales. En lo referido a la muerte social se indicó la esfera de

lo personal, que lleva a no tener deseos de vivir, además de un componente social en el cual se identifica el dolor psicológico como consecuencia del aislamiento social.

Para los jóvenes de Chile, el VIH/sida es una enfermedad o infección que implica dolor y mala calidad de vida, hechos que conducen a la muerte. Está causada por prácticas sexuales de riesgo sin protección, por el uso de drogas y por transfusiones sanguíneas. También se diferenciaron dos fases: la primera, etiquetada como lo que es en sí el sida, en la que se destacaron las consecuencias de vivir con la enfermedad, cómo es el morir en vida a causa de la irresponsabilidad, además de las consecuencias físicas y las alteraciones en el organismo. Se señaló también la importancia de la información necesaria sobre las causas y la prevención de esta entidad (como son la protección durante las relaciones sexuales o la práctica de sexo seguro). La segunda fase resaltó las consecuencias psicológicas de la enfermedad, centrada en emociones negativas, tanto personales como sociales.

Los jóvenes mexicanos conceptualizaron el VIH/sida como una enfermedad o infección mortal que trae aparejados diferentes tipos de dolor (físico y moral), causada por prácticas sexuales de riesgo (homosexualidad, promiscuidad, prostitución) sin protección, como también por transmisión sanguínea. Para estos jóvenes, la enfermedad tiene dos fases: la primera se centra en el proceso de contagio y en las consecuencias futuras que conlleva padecerla. Se destaca una visión de fatalidad y la falta de prevención resaltada en el descuido personal. En la segunda fase, sobre el futuro del enfermo se visualiza la muerte física y la muerte social, esta última identificada con el rechazo y la discriminación por parte de la familia y la población en general.

Las conceptualizaciones de los jóvenes de los tres países fueron similares en tres aspectos. El primero se relacionó con los riesgos; esto es, las prácticas sexuales desprote-



gidas y el contacto con algunos grupos poblacionales específicos (como las mujeres que ejercen sexo comercial, los homosexuales y las personas promiscuas). El segundo se vinculó con las consecuencias de padecer VIH/sida, tales como la muerte física y social, entendida esta última como el rechazo de la sociedad hacia los enfermos. Finalmente, el tercer aspecto hace referencia a las formas de prevención de la enfermedad, sobre la base de la información y del uso de condón. Una de las diferencias entre los contextos estudiados fue el grado de consenso en rela-

ción con el término VIH/sida, que fue mayor en Cochabamba. En Talca y Guadalajara, los jóvenes mencionaron metáforas de lucha frente a la enfermedad, mientras que en Cochabamba se refirieron a la ayuda, el apoyo y el amor que las personas infectadas deberían recibir.

A partir de estos hallazgos se sugiere que los programas preventivos del VIH/sida para los adolescentes deberían promover la búsqueda de información sobre el tema, con bases científicas, y no sólo centrarse en las consecuencias emocionales y sociales de la enfermedad.

**\*Nota de la Redacción:** La autora se refiere al trabajo publicado por la Revista de Saúde Pública 44(5):820-829. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

### Bibliografía

Arcury T, Quandt S. Qualitative methods in arthritis research: sampling and data analysis. *Arthritis Care Res* 11(1):66-74, 1998.

Bernard HR. Qualitative data, quantitative analysis. *Cult Anthropol Methods J* 8(1):9-11, 1996.

Bernard HR. Structured interviewing II: Cultural Domain Analysis. In: Bernard HR. *Research methods in cultural anthropology*. Newbury Park: Sage Publications, pp. 299-317, 2006.

Borgatti, S. *Anthropac*. Lexington: Analytic Technologies; 1996.

Caballero Hoyos R, Villaseñor Sierra A. Conocimientos sobre VIH/SIDA en adolescentes urbanos: consenso cultural de dudas e incertidumbres. *Salud Pública México* 45(supl 1):S109-14, 2003.

Caballero Hoyos R, Torres López T, Chong Vilarreal F, Pineda Lucatero A, Altuzar González M, López Coutiño B. Concepciones culturales sobre el dengue en contextos urbanos de México. *Rev Saude Publica* 40(1):26-33, 2006.

Chong F, Torres T, López B. La representación social

del SIDA en jóvenes de tres ciudades mexicanas. Comparando saberes sobre VIH en Chiapas. Comitán: Colegio de la Frontera Sur; 2007.

D'Andrade R. *The development of cognitive anthropology*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.

Fisher G. La identidad social. In: Fischer G. *Psicología social: conceptos fundamentales*. Madrid: Nancea, pp. 157-180, 1990.

Furlow C. Comparing indicators of knowledge within and between cultural domains. *Field Methods* 15(1):51-62, 2003.

García de Alba JE, Salcedo AL, López B. Una aproximación al conocimiento cultural de la diabetes mellitus tipo 2 en el occidente de México. *Desacatos* 21:97-108, 2006.

Lozano González AF, Torres López TM, Aranda Beltrán C. Concepciones culturales del VIH/SIDA de estudiantes adolescentes de la Universidad de Guadalajara, México. *Rev Latinoam Cienc Soc Niñez y Juv* 6(2):739-68, 2008.

Pla M. El rigor en la investigación cualitativa. *Aten Primaria* 24(5):295-300, 1992.

Romney A, Batchelder WH, Weller SC. Recent applications of cultural consensus theory. *Am Behav Sci* 31(2):163-77, 1987.

Romney K, Boyd J, Moore C, Batchelder W, Brazill T. Culture as shared cognitive representations. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(10):4699-4705, 1996.

Sturrock K, Rocha JA. A multidimensional scaling stress evaluation table. *Field Methods* 12(1):49-60, 2000.

Torres Lopez TM, Caballero Hoyos R, Barraza Salas JH, Romero Paredes JJ. Cultural conceptions about dengue in Nayarit, México. *Dengue Bull* 30:223-33, 2006.

Torres López TM, Aranda Beltrán C, Pando Moreno M, Salazar Estrada JG. Dimensiones conceptuales del bienestar de personas con padecimientos crónicos. *Rev Salud Publica Nutr* 8(4), 2008.

Webster C, Iannucci A, Romney K. Consensus analysis for the measurement and validation of personality traits. *Field Methods* 14(1):46-64, 2002.

Weller SC, Romney AK. *Systematic data collection*. Newbury Park: Sage; 1988.



# Un instrumento para la evaluación de las condiciones psicosociales de trabajo

## *A tool to assess psychosocial conditions at work*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Josep M. Blanch

Departament Psicologia Social, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Las condiciones de trabajo, en tanto que el marco ecológico, técnico, económico, social, jurídico y organizacional del desarrollo de la actividad, la experiencia y las relaciones laborales, son la principal fuente de determinaciones de la salud, el bienestar, la motivación y el rendimiento de las personas trabajadoras, así como de las patologías profesionales y de la eficiencia y la excelencia de las mismas organizaciones (Quick & Tetrick, 2003).

El intenso y acelerado proceso contemporáneo de cambio de este escenario laboral, impulsado conjuntamente por la globalización y por la innovación tecnológica y organizacional, está generando, a su vez, un desplazamiento del centro de la atención por parte de las ciencias del trabajo desde los factores meramente físicos, mecánicos, ergonómicos, técnicos e higiénicos de éste hacia los más propiamente psicosociales y, consiguientemente, hacia los riesgos y oportunidades que estos conllevan. En efecto, a lo largo de los últimos lustros, entidades como la Organización Internacional del Trabajo (ILO, 1986) y la Agencia Europea para la Mejora de las Condiciones de Vida y de Trabajo (2003, 2007) han promovido por un lado la evaluación sistemática y periódica de los "factores" y "problemas" psicosociales vinculados con el entorno, con la organización y con los contenidos del trabajo y, por otro, el desarrollo de una legislación acorde con este nuevo enfoque de la prevención de riesgos laborales (BOE, 1995). Este posicionamiento ha reforzado una tradicional tendencia al estudio de las condiciones de trabajo en tanto que escenario de la potencial emergencia de fenómenos y procesos patológicos, como angustia, síndrome de desgaste profesional ("*burnout*"), depresión, ansiedad y una extensa variedad de formas de acoso, discriminación y violencia laborales (INSHT, 2001; Gil-Monte & Moreno-Jiménez, 2007; Nedham et al, 2010).

La predominancia de este enfoque ha comportado una cierta desatención a efectos psicosocialmente positivos como la realización profesional, la satisfacción laboral o el apoyo social en el trabajo, también derivables de las condiciones de ejecución de esta actividad. Pero la irrupción de la psicología positiva está contribuyendo a una relativa compensación de este sesgo, al situar en el eje de su discurso a las oportunidades que el trabajo ofrece para la felicidad (Warr, 2007) y para el desempeño óptimo de las personas en las organizaciones (Salanova & Schaufeli, 2009). De este enfoque se hace eco el número 11, de

2008, del Magazine de la citada Agencia Europea, dedicado al tópico Puestos de Trabajo Saludables.

La investigación empírica de la dimensión psicosocial de las condiciones de trabajo se viene realizando unas veces en el marco de macro encuestas sobre el tema, otras en el de estudios centrados en la evaluación de múltiples factores de riesgo psicosocial y, a menudo, en el de análisis monográficos de factores específicos mediante tests empleados por la clínica psicológica.

El cuestionario que presentamos en nuestro estudio\* fue diseñado con la finalidad de aportar un instrumento de evaluación especialmente sensible a la dimensión psicosocial de las condiciones de trabajo en organizaciones de servicio a personas, así como al carácter bipolar (positivo frente a negativo) del continuo por el que se puede extender una valoración de los diferentes aspectos del ambiente laboral. Fue aplicado en 2010 a 1 252 profesionales de la salud (medicina y enfermería) y de la educación superior que trabajan respectivamente en hospitales y en universidades de Brasil, Chile, Colombia y España. Esta muestra de conveniencia fue estratificada en cada país con criterios de género, generación y profesión. El instrumento incluye tres pares de bloques de ítems cerrados, organizados de acuerdo con un modelo teórico según el cual las condiciones de trabajo se definen en función de tres ejes de coordenadas: los resultantes de la triple articulación de la organización con el método, con el entorno y con la persona. A cada uno de estos ejes le corresponden un par de escalas: al primero, las de Regulación y de Desarrollo; al segundo, las de ambiente Material y Social, y al tercero las de Ajuste Organización-Persona y de Adaptación Persona-Organización.

Para la construcción de esta herramienta, se procedió en primer lugar a una revisión de literatura y a la consulta a un consejo interdisciplinar de jueces, en orden a la fundamentación de su validez de contenido. Asimismo, un análisis de componentes principales permitió establecer la de constructo, al poner en evidencia tres factores independientes, cada uno de los cuales incluyó dos escalas, todas ellas con una alta consistencia interna, con valores alfa de Cronbach superiores a 0.80. Estos datos psicométricos indican que el instrumento de evaluación elaborado reproduce fielmente la estructura del modelo teórico propuesto. Asimismo, la experiencia práctica de su aplicación demuestra que se trata de un instrumento sencillo de responder y fácil de aplicar, tanto en la administración individual como en la colectiva.

\*Nota de la Redacción: El autor hace referencia al trabajo publicado en *Revista de Psicología del Trabajo y de las Organizaciones*, 26(2):157-170, 2010.

### Bibliografía

Agencia Europea para la Seguridad y la Salud en el Trabajo. Cómo abordar los problemas psicosociales y reducir el estrés relacionado con el trabajo. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas; 2003.  
BOE. Ley de Prevención de Riesgos Laborales (31/1995) de 8 de Noviembre de 1995. Boletín Oficial

del Estado de 10 de noviembre de 1995. Madrid, España.

Gil-Monte PR, Moreno-Jiménez B. El Síndrome de Quemarse en el Trabajo (Burnout). Grupos profesionales de riesgo. Madrid: Pirámide; 2007.

ILO. Psychosocial Factors at Work: Recognition and Control. Occupational Safety and Health Series, Nº 56. Geneva: International Labor Organization; 1986.

INSHT. Introducción a la prevención de riesgos laborales de origen psicosocial. Madrid: MTSS; 2001.

Nedham I, McKenna K, Kingma, M, Oud N. Violence in the Health Sector. From awareness to sustainable action. Amsterdam, Kavanah; 2010.

Quick JC, Tetrick LE. Handbook of Occupational Health Psychology. Washington DC: American Psychological Association; 2003.

La Dra. Pérez ha sido merecedora del Premio SIIC en reconocimiento al mejor trabajo clínico presentado durante las XXI Jornadas de la Asociación de Profesionales del Hospital Bernardino Rivadavia, agosto 2010.

# Intervenciones de terapia ocupacional en salas de internación de un hospital general de agudos

## *Occupational therapy interventions in in-patients wards of a general hospital*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«Hay muchas diferencias entre la función de un terapeuta ocupacional en un hospital de agudos y en una institución con enfermos crónicos o en proceso de rehabilitación.»



Entrevista exclusiva a

**Mariela Alejandra Pérez**

Terapeuta de Planta, Supervisora y docente de residentes y concurrentes de la Residencia de Terapeuta Ocupacional, Hospital Bernardino Rivadavia, Buenos Aires, Argentina.

Buenos Aires, Argentina, (especial para SIIC)

**SIIC: ¿Especifique por favor los objetivos de la terapia ocupacional?**

MP: Cuando hablamos de terapia ocupacional la definimos como una profesión que busca promover el bienestar de las personas a través del uso de la ocupación. Cuando decimos ocupación nos referimos, en un sentido amplio, a todas las actividades que realiza una persona en su vida diaria, desde las más básicas, que tienen que ver con la higiene, el vestido, la alimentación, hasta aquellas actividades en las que interactúa con el ambiente, su trabajo, los roles que desempeña; todo esto es lo que abarca la terapia ocupacional: buscar que la persona se involucre en las actividades de todos los días.

**¿Podría relatar la situación actual de esta disciplina en los hospitales?**

Acá es necesario hacer una diferencia; en lo que tiene que ver con hospitales del Gobierno de la Ciudad, la terapia ocupacional está inserta específicamente en las áreas de salud mental en su mayoría. Antes, la terapia ocupacional se llevaba a cabo en el ámbito de la salud mental, con pacientes con enfermedades y trastornos mentales, es decir en los hospitales monovalentes, como el Moyano y el Borda o aquellos donde existe el servicio para este tipo de rehabilitación. A partir de la creación de la residencia específica, en 1997, la terapia ocupacional empieza a incorporarse en los hospitales generales. Los primeros fueron el Tornú y el Piñero, y posteriormente, el Rivadavia, que fue el primer hospital donde se concursó el cargo. De esta manera, la terapia ocupacional abarca a todo paciente que tiene otros problemas para involucrarse en estas actividades. Por eso la inserción de la actividad es bastante reciente en los hospitales generales de agudos, que no cuentan con servicios o unidades de terapia ocupacional en su organigrama; si bien últimamente se están creando cargos en otros hospitales, por ejemplo, en el Tornú, donde hay un llamado a concurso.

**¿Qué se propuso con el trabajo presentado en las Jornadas Científicas de la Asociación de Profesionales del Hospital Rivadavia?**

El objetivo fue empezar a definir cuál es el papel de la terapia ocupacional en un hospital de agudos, porque toda la historia de nuestra disciplina está referida a las enfermedades crónicas. Es decir que no había una definición clara de cuáles son las intervenciones que se llevan a cabo más frecuentemente, con qué población se trabaja, si hay alguna diferencia con una y otra. Entonces, el objetivo era encontrar las diferencias, y establecer científicamente cuáles

son, más allá de lo que desde el punto de vista empírico, podíamos percibir. A su vez, otra de las cosas que tenía como objetivo este trabajo, era ver si había alguna relación entre las intervenciones que hacíamos en las salas de internación y la edad de los pacientes. Es decir, si había correlación entre una y otra y lo mismo en relación con la presencia de un cuidador o familiar.

**¿La edad de los pacientes se relaciona de alguna forma con las intervenciones?**

Sí. A mayor edad hay más relación en cuanto a las intervenciones que encontramos con mayor frecuencia. Por ejemplo, se sabe que un paciente anciano internado pasa a perder capacidades funcionales. El reposo en cama, independientemente de la enfermedad que padezca, hace que los ancianos se debiliten más rápidamente, con mayor riesgo de presentar úlceras por presión, por ejemplo. Todo esto limita su participación en actividades como darse vuelta en la cama, ir al baño solos (generalmente por debilidad o porque lo tienen contraindicado), ya sea porque no se sienten motivados o porque tienen una familia sobreprotectora que ellos disminuyan su participación. Todas las intervenciones tendientes a evitar las complicaciones derivadas del reposo prolongado en cama fueron más prevalentes en los adultos mayores, que son más dependientes que las personas más jóvenes.

**¿La presencia de un cuidador de los pacientes internados es una variable relevante en la tarea del terapeuta ocupacional?**

Sí, es fundamental, porque en muchas ocasiones también encontramos pacientes con alteración del nivel de conciencia o con deterioro cognitivo, y en esos casos nosotros hacemos muchas intervenciones de educación para evitar complicaciones. Por otro lado, cuando los pacientes conservan sus capacidades y pueden ser autónomos, el familiar o cuidador colabora en el proceso terapéutico reforzando las cosas que nosotros le transmitimos. Es decir que también lo educamos acerca de cómo cuidar, porque muchas veces el cuidador piensa, valga la redundancia, que cuida mejor si sobreasiste al enfermo, es entonces cuando encontramos que le están dando de comer en la boca, o lo visten y lo peinan. Estas son todas actividades que en la vida cotidiana un adulto mayor hace todos los días. Pero cuando está internado, está privado de su ambiente, y si además otra persona hace todo lo que él hacía antes, sus capacidades disminuyen aun más, con lo cual se lo limita y se aumentan sus discapacidades, hasta el punto en que luego puede llegar a ser un trastorno para el cuidador. Muchas veces



les enseñamos a los cuidadores cómo cuidar, cómo graduar su participación, qué es lo bueno hacer. Entonces es fundamental que cuando haya cuidadores podamos trabajar en conjunto con ellos; esto también es importante para el momento del alta, porque el cuidador se va con mayor tranquilidad acerca de qué cosas puede hacer y cuáles no. Es justamente en el momento del alta cuando los profesionales y los médicos le dicen al cuidador qué es lo que tanto él como el paciente van a poder hacer en la casa. Es entonces cuando se aprecia el impacto de haber educado también al cuidador.

### ***¿Puede resumirnos las principales conclusiones del estudio?***

Que hay muchas diferencias entre la función de un terapeuta ocupacional en una institución de agudos y en una con enfermos crónicos o que están en proceso de rehabilitación. Esto fundamentalmente está dado por el cuadro clínico de inestabilidad causada por la agudeza del cuadro. Estos síntomas cambiantes pueden exacerbarse o empeorarse, a veces porque hay contraindicaciones para algunas actividades debido a la enfermedad, y en otros casos por el estadio de la enfermedad. Nosotros en el hospital general vemos muchos pacientes en la etapa final de su vida; en ese caso, contrariamente a pensar en estimular la independencia de las funciones tratamos de estimular la autonomía de la persona, en qué quiere involucrarse, dónde quiere poner ese monto de energía y cómo dar cierta comodidad. Entonces hay diferencias en esto, ya que una de las intervenciones que más frecuentemente realiza el terapeuta ocupacional es la comunicación con el equipo. Nosotros diariamente interconsultamos para ver cómo está el paciente. En un hospital de rehabilitación se hacen reuniones semanales o quincenales para plantear objetivos por la estabilidad y en el de agudos esto no es así. Por otro lado, sí se ve la importancia de todas las intervenciones para prevenir complicaciones en la internación, que es lo que nosotros definimos como prevenir el descondicionamiento, con sus efectos por el reposo en cama. Todo lo que hacemos, utilizar las actividades de la vida diaria, las adecuaciones ambientales, es para -en definitiva- prevenir un sinnúmero de complicaciones que se producen en las personas internadas, más allá de la enfermedad en sí. Esto también marca una diferencia con el tercer nivel de atención, donde se tratan pacientes que muy probablemente evolucionen a algún grado de discapacidad, ya que en el hospital general atendemos desde un paciente que tiene una infección urinaria, hasta uno que está deshidratado o que tuvo un accidente cerebrovascular.

### ***¿Qué intervenciones preventivas son las más frecuentes?***

Desde el inicio, y según el cuadro clínico, tratamos que los pacientes se involucren en sus actividades. Es decir, les facilitamos los elementos para que realicen sus actividades de la vida diaria en la sala, en el contexto real. Los educamos para que coman solos y si hay que darles adaptaciones, es decir dispositivos externos que ayudan a que el paciente pueda lograr ese objetivo. Otra intervención muy frecuente tiene que ver con las posiciones para prevenir úlceras por presión y la confección de todo el equipamiento para tal fin. Nosotros hacemos elevadores de talones y enseñamos al cuidador cómo lateralizar al enfermo, porque sabemos que en el actual sistema de salud es necesario trabajar mucho en equipo debido a que

el personal de enfermería no da abasto; entonces, tratamos de coordinar los esfuerzos para lateralizar a los pacientes o sentarlos. Por lo general, el paciente internado come solamente con el respaldo de la cama levantado, entonces nosotros lo ayudamos a sentarse en el borde de la cama, de manera tal que cambiamos los puntos de presión y empezamos así a trabajar con la hipotensión y la tolerancia a estar sentado, reforzando distintos músculos. Si bien se utilizan férulas y algún otro equipamiento, ésta es la intervención más frecuente. Hacemos hincapié en todo lo que tiene que ver con educación, tratamos de empoderar tanto al paciente como al cuidador, que conozcan cuáles son los riesgos si se quedan quietos sin involucrarse. A veces el paciente está más acostumbrado a recibir kinesiología y a hacer los ejercicios, entonces nosotros le decimos que otra manera de ejercitarse es que empiece a comer solo, peinarse solo; porque de lo contrario no sirve de nada que doble o levante el brazo o el codo un par de veces, si no puede hacer la actividad. En eso insistimos y educamos.

### ***Cuando se trata de pacientes agudos, ¿los acompañantes y el personal de enfermería se prestan a las indicaciones que dan los terapeutas ocupacionales?***

Si bien ése no fue el objetivo del estudio, se puede responder desde nuestra experiencia en la práctica clínica. Con el personal de enfermería es posible coordinar muy bien, ya que toman nuestra intervención realmente como una ayuda, porque de alguna manera los alivia en su trabajo; no es lo mismo hacerse cargo de los pacientes ellos solos, que sentir que hay alguien más que va a colaborar, por eso trabajamos bastante coordinados. Con los cuidadores a veces se da otra situación, que es cuando un familiar contrata a un cuidador. El cuidador contratado interpreta como un riesgo que nosotros estimulemos la autonomía del paciente porque siente que puede afectar su puesto de trabajo. En ese caso lo que tratamos de hacer es educar al cuidador, enseñándole que muchas veces el paciente necesita supervisión pero no asistencia, entonces le explicamos que su presencia es necesaria en determinados casos y así tratamos de trabajar en equipo. Por otra parte, la motivación del enfermo es muy importante, escucharlo y saber lo que le pasa es fundamental. Por lo general el paciente agudo está muy temeroso, muy asustado porque todavía no sabe qué tiene o porque no conoce el pronóstico, desde el punto de vista funcional, o su expectativa de vida; por eso puede estar triste o muy angustiado; aunque finalmente acepta nuestra propuesta. Hay otro grupo de pacientes que son reticentes, en esos casos lo que hacemos es explicarles los riesgos, y si en última instancia ellos deciden asumir esos riesgos, nosotros respetamos su decisión.

### ***En función de los resultados del estudio, describa las repercusiones para la práctica clínica***

Creo que este trabajo puede ser el primer eslabón de una cadena para seguir buscando información en relación con la eficacia de nuestras intervenciones. La repercusión es empezar a dar a conocer una función con determinadas características, ciertamente desde el punto de vista científico, es decir que podamos transformar nuestra experiencia en información científica. Quizás algunas cosas no fueron tan evidentes y nos sorprendieron, pero creo que lo fundamental es dar a conocer la terapia ocupacional en las instituciones de agudos, que en la Argentina es una actividad muy incipiente.

# “Nuestra profesión es una profesión de vida. Todos los días hay que seguir cultivando nuestros conocimientos”

Introducción a la entrevista al Dr. Juan Carlos González Patiño, Médico General del Centro de Salud de Cabanaconde, Arequipa, Perú.

El audio de la entrevista completa está disponible en [www.sicisalud.com/dato/ensicicas.php/106639](http://www.sicisalud.com/dato/ensicicas.php/106639)



Cabanaconde, Arequipa, Perú (*especial para SIIC*)

Cabanaconde forma parte de la provincia de Caylloma, una de las ocho que conforman el departamento peruano de Arequipa. Se encuentra en el extremo del cañón del Colca, a unos 3 200 msnm y a unos 50 km al oeste de Chivay, en un marco natural agreste y accidentado cuyos caminos, especialmente entre enero y marzo, se ven a menudo interrumpidos por los huacos, aludes de tierra que se producen tras las lluvias y que impiden el tránsito de vehículos de todo tipo.

A cargo del centro de salud de esta localidad está Juan Carlos González Patiño, médico general, que recibe en entrevista a los profesores Rafael Bernal Castro y Rosa María Hermitte, las máximas autoridades de la Fundación SIIC (F SIIC) y de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Este centro da cobertura a los 2 800 habitantes de Cabanaconde y a los 300 de Pinchollo, entre los que hay, sobre todo, ancianos y menores de 5 años, una población por tanto frágil y propensa a las infecciones respiratorias y a las diarreas agudas, los peores males de la región después de la desnutrición: “Las mujeres que se ven transitando por los caminos, esas que llevan sus cargas al hombro y son menudas, tienen algunas más de setenta años. (...) Aquí en Cabanaconde hemos tenido pacientes de hasta 103 años y aun con esa edad se mantenían en actividad. Lamentablemente, el desgaste por los años y la actividad física agrícola acaban agudizando la artrosis o la lumbalgia.” En Cabanaconde el 100% de la población está afiliada al Sistema Integral de Salud (SIS). Este seguro da cobertura a problemas agudos pero no crónicos: “Si por ejemplo viene una anciana de 70 años con diagnóstico de lumbalgia, nos vemos obligados a acomodar la patología para que esté contemplada por el Seguro y así poder atenderla”, asegura el doctor González Patiño. Ante una emergencia declarada en alguno de los pueblos de la Puna que dependen del centro de salud de Cabanaconde, la naturaleza de la región juega un papel preponderante y definitorio en la atención médica. La Puna, que está a 4 500 msnm bordeando la cordillera, es una zona extremadamente árida. Los poblados, dedicados mayormente al pastoreo, son dispersos y cada aldea puede contar con tan sólo 2 o 3 familias. El

acceso médico a estas zonas es extremadamente complicado e insinúa muchas horas, a veces días: “Tenemos lo que se llama un flujo de referencias. Cada puesto de salud tiene sus voluntarios, personas de la población a las que se las incentiva y se les otorga el nombre de promotores. Se les da capacitación en medicina básica y así, por lo menos, ellos nos sirven de alerta”. Como la comunicación entre los poblados no es para nada fluida, las alertas se dan por radio. “Para trasladar al paciente se improvisa una camilla con unos palos y una frazada cosida. Hacen falta 8 voluntarios para trasladar la camilla. Se lleva de a 4 y cada media hora se hace el relevo”. Para hacer frente a esta precariedad, el médico de Cabanaconde asegura que “estamos tratando de que cada puesto tenga su plan de contingencia para el traslado de pacientes en situaciones de emergencia. Lamentablemente, el Ministerio de Salud no nos brinda fondos para eso”.

En esta región del Colca, la medicina tradicional y la occidental van de la mano: “Los pueblos del valle utilizan plantas medicinales como el llantén para procesos inflamatorios y contusiones, y el paico y la muña para los cólicos. Y son una buena alternativa. También cuentan con parteras. De hecho, muchas de las parturientas confían más en ellas que en las obstetras”. En esa misma línea de conciliación de lo tradicional con lo contemporáneo, el doctor de Cabanaconde se refiere al aprendizaje del quechua como un requisito indispensable para ejercer la medicina en estos pueblos y señala que debería ser una materia de enseñanza en la universidad. A esto añade que “si bien es cierto que la globalización nos acerca a más información, muchos de nosotros, los médicos de periferia, no tenemos mucho acceso ella”. Y la actualización de saberes es primordial, “los profesionales de la salud no pueden permitirse quedarse con los conocimientos estancados”. Por responsabilidad y compromiso “todos los días hay que seguir cultivando el conocimiento”.

La entrevista al Dr. Juan Carlos González Patiño fue realizada por el Prof. Rafael Bernal Castro, en Cabanaconde, 31 de mayo de 2009.

La Prof. Rosa María Hermitte adelanta imágenes de su documental Caminos a los Maestros de la Salud en [www.sicisalud.com/acise\\_viaje/](http://www.sicisalud.com/acise_viaje/)



Foto 1. A la derecha, el Dr. González Patiño, médico general del Centro de Salud de Cabanaconde. A la izquierda, el Dr. Breizo, odontólogo del mismo Centro.



Foto 2. La Prof. Rosa María Hermitte con los Dres. González Patiño y Breizo en el Centro de Salud de Cabanaconde.

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

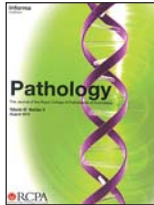
La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América Latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de Autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo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

## Linfoma folicular biclonal

Irma Rosa Slavutsky

Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina



Slavutsky describe para SIIC su artículo editado en *Pathology* 42(6):598-601, Oct 2010. La colección en papel de *Pathology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en Biosciences Information Service of Biological Abstracts (BIOSIS), CAB Abstracts, Chemical Abstracts, Current Awareness in Biological Sciences, Current Contents/Life Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, Index Medicus/MEDLINE, Index Veterinarius, Nutrition Abstracts, Research Alert, Scopus, Science Citation Index, SciSearch y **SIIC Data Bases**.



[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php)

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)

La translocación t(14;18)(q21.3;q32.3) se encuentra asociada con, aproximadamente, el 70%-85% de los linfomas foliculares (LF),<sup>1</sup> por lo que constituye una herramienta muy útil en el seguimiento clínico de los pacientes así como en la detección de enfermedad mínima residual. A nivel molecular, determina la yuxtaposición del gen BCL2 (*B-cell lymphoma 2*) ubicado en 18q21.3, con una de las regiones J del gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (IGH@) localizado en 14q32.3, dando lugar a la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica Bcl2. La mayoría de los puntos de ruptura sobre el cromosoma 18 se ubican en dos regiones: *major breakpoint region* (MBR) que mapea en la zona 3' no codificante del tercer exón, y *minor cluster region* (mcr) ubicada 20 kb "río abajo" del gen BCL2. La coexistencia de ambos reordenamientos en un mismo tumor es un evento muy poco frecuente cuyas características e importancia pronóstica todavía no han sido bien dilucidadas. En este trabajo se describe una paciente con LF grado 1, acorde con los criterios establecidos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud,<sup>2</sup> en estadio clínico IVA, con un FLIPI 1 (*Follicular Lymphoma Prognostic Index*)<sup>3</sup> de bajo riesgo, portadora de ambos rearrreglos moleculares, MBR-JH y mcr-JH, confirmados por PCR anidada y secuenciación de ADN bidireccional utilizando los *primers*: JH-in, MBR-in, mcr-in y mcr-2in, este último, diseñado específicamente.

El estudio molecular se efectuó empleando *primers* y condiciones previamente descritas.<sup>4</sup> El análisis *in silico* de las secuencias de los genes BCL2 e IGH@ obtenidas del GenBank se efectuó utilizando los programas EditSeq, MapDraw y BLAST y el algoritmo de Smith-Waterman. Las secuencias nucleotídicas obtenidas a partir de los rearrreglos MBR-JH y mcr-JH indicaron puntos de ruptura y secuencias de unión N únicas, específicas y consistentes. El análisis por inmunohistoquímica (IHQ) empleando el

anticuerpo Bcl2 estándar (clon 124; Dako) con un epítope en los residuos 41-54 de la proteína fue negativo. Por el contrario, cuando se ensayó un anticuerpo Bcl2 alternativo (N-19) Sc-492 (Santa Cruz Biotechnology, EE.UU.) dirigido contra el epítope N-terminal de la proteína humana Bcl2, se observó expresión en todos los folículos del tumor.

La paciente comenzó tratamiento con un régimen de fludarabina-mitoxantrona-dexametasona (6 ciclos), y alcanzó la remisión clínica completa con una evolución favorable después de 44 meses de seguimiento. El análisis molecular de la médula ósea después de la quimioterapia mostró la persistencia del reordenamiento mcr/JH, con una intensidad de señal reducida, y la pérdida completa del rearrreglo MBR/JH, indicando la presencia de dos clones distintos con una respuesta diferencial al tratamiento.

Esta paciente portadora de ambos rearrreglos moleculares, MBR y mcr, fue detectada sobre un total de 110 pacientes con LF evaluados en nuestro laboratorio, 85 de los cuales fueron positivos para la t(14;18) (1/85; 0.9% de los casos). La coexistencia de ambos reordenamientos ha sido escasamente descrita en la literatura,<sup>5-7</sup> representando sólo el 0.5%-4.0% de los pacientes con LF BCL2/IGH@ positivos, datos coincidentes con nuestros resultados.

Existen diversos mecanismos que pueden explicar la presencia de doble reordenamiento, entre ellos: a) la aparición de una segunda translocación en una célula de un clon primario con la t(14;18); b) la generación de un nuevo clon maligno *de novo* en una célula no involucrada, y c) la aparición de una segunda translocación en una célula primariamente benigna con la t(14;18) originando un clon maligno. La presencia de la translocación resulta en la sobreexpresión de la proteína Bcl2, situación que en nuestro caso sólo fue observada mediante el empleo de un anticuerpo alternativo. En concordancia con nuestros resultados, Schraders y col.<sup>8</sup> encontraron que un subgrupo de LF portadores de la translocación t(14;18) pero Bcl2-negativos por IHQ presentaban mutaciones somáticas en la región del epítope del gen BCL2 translocado, lo que llevó a resultados falsos negativos. Esto sugiere que nuestra paciente tendría mutaciones somáticas en ambos genes translocados, por lo que según nuestro conocimiento, es el primer caso con estas características. Finalmente, la evolución clínica favorable observada en este caso indica que la existencia de dos clones diferentes no estaría relacionada con una enfermedad más agresiva, por lo que sería necesario el análisis de un mayor número de casos con LF biclonal para determinar su real significado pronóstico. La presencia del rearrreglo mcr-JH en el último estudio molecular podría representar células residuales positivas para la t(14;18) que suelen encontrarse en los pacientes con respuesta clínica mayor. Por último, sabemos que en individuos sanos es factible encontrar células BCL2/IGH@ positivas,<sup>9</sup> sin que hasta el presente se haya podido establecer la relación entre la translocación y la posterior aparición de un LF.

## Aislamiento de células CD34 positivas dérmicas humanas mediante disgregación enzimática y separación magnética

Ander Izeta Permisán

Instituto Biodonostia, Hospital Donostia, San Sebastián, España



Izeta Permisán describe para SIIC su artículo editado en *Journal of Dermatological Science* 59(1):60-62, Jul 2010. La colección en papel de *Journal of Dermatological Science* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en **SIIC Data Bases**.



[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php)

San Sebastián, España (especial para SIIC)

El antígeno CD34 es una proteína transmembrana tipo I altamente glucosilada que se expresa en células madre/progenitoras tempranas del sistema linfohematopoyético, así como en endotelio vascular, músculo esquelético y folículo piloso. Las células CD34+ estromales están presentes en diversos tejidos como las glándulas mamaria, tiroidea y submandibular, el útero y el

intestino. En la piel, el antígeno CD34 se expresa tanto en dermis (células dendríticas, endoteliales y perifoliculares) como en folículo piloso, glándulas eccrinas y fascículos nerviosos. Aunque se ha sugerido una posible interacción entre las células CD34+ perifoliculares y las células madre epiteliales del folículo piloso y una posible relación entre la expresión de CD34 y la síntesis de colágeno y fibrosis, se desconoce cuál es la función de las células CD34+ en la dermis. Se ha observado la expresión de CD34 en diversos tumores de células fusiformes y de tejido blando, lo que sugiere que las células implicadas en la formación de estos tumores son células que expresan el antígeno CD34. La falta de datos funcionales pone de manifiesto la necesidad de una metodología de aislamiento de la población CD34+ para su posterior caracterización. Por ello, el objetivo principal de nuestro estudio fue la optimización de un protocolo de enriquecimiento de dicha población CD34+. Para ello, se procesaron 44 biopsias de piel mediante disgregación mecánica y enzimática basada en el uso de colagenasa y tripsina hasta la

obtención de suspensiones unicelulares, y se analizó mediante citometría de flujo la expresión de CD34. Se determinó la presencia de un número relevante de células CD34+ ( $14.7 \pm 8.4\%$ ). La coexpresión del antígeno CD34 y los marcadores característicos endoteliales y hematopoyéticos resultó negativa, lo que puso de manifiesto que la población CD34+ no era de origen hematopoyético ni endotelial.

Puesto que en la piel humana, CD34, además de expresarse en la fracción dérmica, también lo hace en la fracción epitelial, quisimos determinar el origen epidérmico o dérmico de la población CD34+. Para ello, fragmentamos una misma biopsia de piel en tres fragmentos iguales que fueron sometidos a distintos tratamientos enzimáticos y analizamos la expresión de CD34 de las distintas fracciones celulares obtenidas mediante citometría de flujo. Los resultados demostraron que las fracciones celulares compuestas principalmente por células de la dermis presentaron un mayor porcentaje de expresión de CD34, lo que pone de manifiesto que la mayoría de las células CD34+ aisladas tras la disgregación de piel total mediante colagenasa y tripsina proceden de la dermis.

Con el fin de caracterizar las poblaciones CD34 positiva y negativa, ambas fueron aisladas mediante el uso de bolas magnéticas frente al antígeno CD34. La optimización del protocolo permitió la obtención de una fracción CD34+ con una pureza superior al 85% y la expresión de CD34 de la fracción CD34+ fue confirmada mediante citometría de flujo e inmunofluorescencia.

Para confirmar el origen dérmico de la población CD34+ se cultivaron tanto las fracciones CD34+ y CD34-, así como la suspensión celular no sometida a separación magnética en condiciones estándar de cultivo de queratinocitos. Tanto la suspensión celular no fraccionada como la fracción CD34- dieron lugar a colonias de queratinocitos en la mayoría de los casos, mientras que la fracción celular CD34+ dio lugar al crecimiento de colonias únicamente en 1 de 14 experimentos, lo cual sugiere que la fracción CD34+ está altamente enriquecida en células de origen dérmico.

El origen dérmico fue confirmado mediante una doble inmunofluorescencia para vimentina y CD34, observándose la presencia de un 96% a 98% de células doble positivas en la fracción CD34+. Estos resultados demostraron que la fracción CD34+ obtenida mediante digestión enzimática con colagenasa y tripsina y posterior separación magnética está compuesta principalmente por células de origen dérmico, aunque no puede descartarse la presencia de un pequeño porcentaje de células CD34+ epidérmicas, que pueden ser aisladas mediante subsiguientes procedimientos de purificación. Por lo tanto, concluimos que la digestión enzimática mediante colagenasa y dispasa a partir de biopsias de piel total y la subsiguiente separación magnética frente al antígeno CD34 permiten un enriquecimiento con una pureza superior al 85% de células CD34+ estromales de piel humana y proporcionan una herramienta para su posterior caracterización fenotípica y funcional.

## Uso del estrés de poscarga hemodinámica en cardiología experimental

Leonardo Dos Santos

Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brasil



Dos Santos describe para SIIC su artículo editado en *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 88(7):724-732, Jul 2010.

La colección en papel de *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en Biological Abstracts, CAB Abstracts, Chemical Abstracts, Current Contents, Elsevier BIOBASE, EMBASE, Index Medicus/MEDLINE, Nutrition Abstracts, Science Citation Index y SIIC Data Bases.



[www.siic.salud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siic.salud.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siic.salud.com/lmr/ppselecthtm.php)

Vitória, Brasil (especial para SIIC)

Debido a su innegable impacto en las hospitalizaciones, la calidad de vida y la mortalidad, el infarto de miocardio (IM) y la insuficiencia cardíaca (IC) han sido tan intensamente enfocados en investigaciones experimentales con modelos en animales. En estos modelos, existe un consenso acerca de que después del período de cicatrización de la lesión miocárdica, la disfunción cardíaca es evidente. Sin embargo, observamos que incluso después de este período, los parámetros hemodinámicos evaluados en estudios terapéuticos parecían normales o muy cerca de lo normal, lo que hace confusa la correcta caracterización de la disfunción cardíaca. Así, consideramos muy pertinente la investigación de métodos prácticos capaces de identificar adecuadamente los cambios de la función cardíaca en ratas de experimentación.

Como casi todos los parámetros fisiológicos están fuertemente influidos por el estrés hemodinámico buscamos evaluar, con este ensayo, el efecto de la sobrecarga súbita de presión en ratas infartadas con la función cardíaca aparentemente normal, analizando la eyección cardíaca y la generación del trabajo durante este estrés de poscarga como eficiente identificador de la disminución del rendimiento cardíaco. Es válido recordar que el estrés por incremento agudo de la poscarga es de particular importancia pues provoca respuestas cardíacas complejas, incluyendo la generación del trabajo y el aumento de presión desarrollada para mantener la eyección correcta, al menos hasta sobrecargas moderadas.

Para esto, los infartos experimentales fueron provocados en ratas Wistar por la oclusión quirúrgica de la coronaria izquierda, con anestesia y ventilación mecánica; los análisis se realizaron después de 4 semanas. La ecocardiografía por Doppler mostró dilatación de las cavidades cardíacas y disminución de las funciones sistólica y diastólica, especialmente en los grupos con grandes infartos, mientras que los otros grupos con infartos pequeños y medianos tenían una función similar a la normalidad. En la evaluación de estos animales con el cateterismo del ventrículo izquierdo, observamos cambios solamente en los animales con infartos grandes, y sin embargo muy discretos (solamente un incremento de la presión diastólica final y una reducción de la primera derivada de la presión ventricular). En condiciones basales de experimentación, se confirmó nuestra hipótesis de

que incluso los animales supuestamente con disfunción y remodelado cardíaco por infarto pueden parecer normales (sin cambios en la presión sistólica, la eyección cardíaca y el trabajo cardíaco).

Sin embargo, cuando se realizó el estrés de la poscarga con la inyección de fenilefrina (vasoconstrictor) en los animales sanos, había un aumento de contractilidad y generación de trabajo cardíaco, sin ningún deterioro significativo de la función de eyección. Por otra parte, la maniobra provocó una caída drástica en la eyección cardíaca y la generación de trabajo en los grupos con IM, incluso en aquellos que tenían IM de pequeño tamaño y que parecían muy normales cuando se evaluaron en condiciones basales de experimentación.

La capacidad del músculo cardíaco para generar fuerza, o el inotropismo miocárdico, son estimados por parámetros como, por ejemplo, la primera derivada de la presión intraventricular. Este factor parece ser esencial, ya que al ser bloqueado por la infusión de metoprolol (experimentos previos en nuestro laboratorio, sin embargo sin publicar), incluso ratas sanas no son compatibles con eyección normal contra la súbita sobrecarga de presión. Para evaluar mejor las diferencias en el punto de vista analítico, los cambios en la eyección ventricular y en el trabajo cardíaco fueron graficados de acuerdo con la magnitud del estrés de poscarga para cada grupo. Esto nos permitió observar que mientras que en los animales sanos la relación entre cambio de poscarga y eyección es nula (la eyección se mantiene a pesar de la poscarga aumentada, al menos hasta cierto grado) y la relación entre cambio de poscarga y generación de trabajo cardíaco es positiva (el corazón aumenta la generación de trabajo debido a aumento de poscarga); en todos los animales infartados, estas dos relaciones tienen una correlación negativa (frente al estrés hemodinámico, el corazón eyecciona menos y baja la generación del trabajo).

Por otra parte, el análisis de curvas ROC para la angulación de estas relaciones mostró que la evaluación de la respuesta cardíaca de trabajo contra la sobrecarga de presión fue capaz de discriminar el examen de un corazón sano de cualquier corazón sin infarto con 100% de sensibilidad y especificidad.

También analizamos la relación entre algunos parámetros de la función en condiciones basales y el rendimiento cardíaco durante el estrés hemodinámico. Fue sorprendente observar que en muchas de las ratas infartadas con valores aparentemente normales para estos parámetros, por lo general evaluados en condiciones basales, disminuyó significativamente la eyección cardíaca. Esto revela la inadecuación del análisis de estos parámetros sólo en condiciones basales como buena estimación en la función cardíaca.

Así, concluimos que esta evaluación de la función ventricular, a través del reclutamiento del trabajo cardíaco durante el curso de la sobrecarga súbita de presión, demuestra ser un método práctico y eficaz para identificar el mal funcionamiento del corazón de ratas, a pesar de la aparente normalidad en condiciones basales, ampliando la gama de análisis para el estudio de la fisiopatología y la terapéutica experimental que incluye la función cardíaca.

## El mosaicismo genético es una inesperada fuente de variación genética en seres humanos

Benjamín Rodríguez-Santiago

Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España



Rodríguez-Santiago describe para SIIC su artículo editado en *American Journal of Human Genetics* 87(1):129-138, Jul 2010.

La colección en papel de *American Journal of Human Genetics* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007.

Indizada en *SIIC Data Bases*.



[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php)

Barcelona, España (especial para SIIC)

Uno de los principios de la genética establece que todas las células somáticas de un individuo sano tienen la misma composición genética. En los casos en los que en un mismo individuo coexisten al menos dos tipos de células con diferente composición genética, se habla de mosaicismo.

Según las evidencias obtenidas en el presente trabajo, el mosaicismo es una fuente de variación genética mucho más común de lo que se suponía y que puede estar presente en individuos aparentemente sanos. En el estudio seleccionado como artículo destacado del mes del número de julio de 2010 de la revista *American Journal of Human Genetics* [Vol. 87(1) 2010], bajo el título: "Mosaic uniparental disomies and aneuploidies as large structural variants of the human genome", y que firma el Dr. Benjamín Rodríguez-Santiago, supervisado por el Dr. Luis A. Pérez-Jurado, de la Universitat Pompeu Fabra, de Barcelona, en colaboración con grupos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO, Madrid) y del *National Cancer Institute* (NCI, Bethesda, EE.UU.) liderados por el Dr. Francisco X. Real y el Dr. Stephen J. Chanock, respectivamente; se determina que el mosaicismo afecta al 1.7% de 1 991 individuos analizados.

Los individuos se estudiaron usando técnicas de análisis de genoma completo de alta resolución basadas en *microarrays* de SNP (polimorfismos de nucleótido único). El ADN estudiado pertenece a individuos de la cohorte española EPICURO, formada por alrededor de 1 000 controles y 1 000 pacientes con cáncer de vejiga. Las alteraciones descritas incluyen disomías uniparentales segmentarias, trisomías y variaciones de número de copia de gran tamaño, las alteraciones se observaron en diferentes cromosomas no sexuales (en el estudio no se analizó ni el cromosoma X ni el cromosoma Y). Algunas de las alteraciones se observaron de forma recurrente en los cromosomas 9 y 20. Las alteraciones de tipo disomía uniparental mosaico hacen referencia a la

situación en que coexisten células en que las dos copias de un cromosoma o parte de él provienen del mismo cromosoma parental, junto con células en que una copia proviene de la madre y la otra copia del padre. Esta alteración puede producirse en el desarrollo temprano del feto y durante el denominado rescate trisómico. Las variaciones de número de copia en mosaico hacen referencia a la coexistencia de células normales con dos copias de una región cromosómica junto con células con una copia (lo que se conoce como delección) o más de dos copias de esa región (duplicación). Las trisomías mosaico significan que el individuo presenta células normales con dos copias de cada cromosoma junto con células con tres o más copias de alguno de los cromosomas.

Si bien algunas alteraciones específicas pueden estar relacionadas con el cáncer, el mosaicismo genético parece ser un fenómeno global que tiene lugar también en individuos sanos. No se observaron diferencias entre casos y controles en cuanto a la frecuencia de los eventos o el porcentaje de células afectadas con la alteración, lo cual indica que la mayoría de los reordenamientos no están relacionados con el cáncer. No obstante, el hecho de hallar alteraciones en dos tipos de tejidos diferentes de un mismo individuo (sangre y vejiga) sugiere que estos reordenamientos cromosómicos se producen de forma temprana durante el desarrollo embrionario del individuo. El alto porcentaje de células con alteraciones detectado y el hecho de hallarlas en individuos sanos en diferentes puntos del genoma indica que este tipo de alteraciones son un fenómeno extendido ampliamente en el genoma humano. El mosaicismo genético debe considerarse como una fuente adicional de variación genética interindividual e intraindividual, con alguna de estas variaciones que posiblemente participa en la aparición de enfermedades somáticas humanas y que también contribuye a modificar la presentación de trastornos heredados o multifactoriales o ambos, de aparición tardía en la vida.

Los métodos usados hasta ahora para la detección de mosaicismo se basan en la inspección de cromosomas enteros, en este trabajo se demuestra que la tecnología de *microarrays* de SNP puede detectar este tipo de alteraciones y otras más complejas con gran eficacia. Por tanto, es posible determinar la presencia y extensión del mosaicismo en el genoma humano. El mosaicismo genético es una fuente inexplorada de variación genética que puede influir en la diversidad humana, en la presentación de enfermedades hereditarias y en la susceptibilidad a otros trastornos multifactoriales.

## Desarrollo de anticuerpos anti-HLA específicos de alelo en el trasplante renal

Manuel Muro

Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España



Muro describe para SIIC su artículo editado en *Human Immunology* 71(9):857-860, Sep 2010.

La colección en papel de *Human Immunology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007.

Indizada en BIOSIS, Chemical Abstracts, Current Contents/Life Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, Elsevier BIOBASE, MEDLINE, *SIIC Data Bases* y Scopus.



[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php)

Murcia, España (especial para SIIC)

Los anticuerpos anti-HLA son específicos para un determinado "epítipo" y no específicos de "antígeno". Este trabajo presenta un caso muy interesante de sensibilización intra-alelo (IA) e intra-antígeno (IBA).

Un hombre de 40 años se trasplantó con total identidad en antígenos HLA-DR serológicos. El paciente aparentemente no estaba sensibilizado frente a antígenos HLA por citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) (%PRA = 0 y prueba cruzada pretrasplante negativa), con un trasplante previo (15 años antes). En la monitorización postrasplante detectamos un anticuerpo IBA anti-DRB1\*13 (IgG) específico del donante (DSA) por tecnología Luminex. Sin embargo, el análisis de anticuerpos anti-HLA de clase I y anti-MICA fue negativo. Además, realizamos prueba cruzada con células B postrasplante por CDC que resultaron completamente negativas. Adicionalmente, detectamos anticuerpos específicos de alelo por antígeno aislado-*single antigens* (SA), anti-DRB1\*13:03 (IBA), -DQB1\*03:01 (IA), -DRB1\*11:01, -DRB3\*01:01, anti-DRB1\*02:02 y anti-DRB1\*01:03.

Estos anticuerpos se originaron en el primer trasplante, HLA-DR6+

homocigoto y serológicamente "antígeno" compatible, pero retrospectivamente tipificado como DRB1\*14:01, \*13:03; DRB3\*01:01, \*02:02; DQB1\*03:01, \*05:03; DPB1\*04:01, \*02:02 [incompatibilidades (INC)]. Sin embargo, el segundo donante era DRB1\*13:01, \*14:01 (DR6+ homocigoto); DRB3\*02:02; DQB1\*06:03, \*05:03; DPB1\*04:01 (INC). Por tanto, los anticuerpos más potentes generados en el primer trasplante (anti-DRB1\*13:03 y -DQB1\*03:01) no eran específicos para los subtipos concretos (DRB1\*13:01 y -DQB1\*06:03) presentes en el segundo trasplante. Finalmente, para identificar el epítipo reconocido por estos aloanticuerpos "intra-antígeno" e "intra-alelo", comparamos y analizamos las secuencias aminoacídicas de las moléculas HLA de clase II del paciente con las de los alelos correspondientes a los anticuerpos "intra-antígeno" e "intra-alelo" utilizando una base de datos *online* (IMGT), y con los programas Histocheck y HLAMatchmaker. Analizamos la estructura de la molécula inmunizante, los anticuerpos intra-alelo y los epítipos inmunizantes cuyo reconocimiento determinó la producción del anticuerpo.

La mayor inmunización se relacionó con la molécula incompatible de "antígeno" de su primer trasplante, DRB1\*13:03, cuya secuencia aminoacídica en posición 32-37 es YNQEY, idéntica a DRB1\*11:01 (YNQEY) y bastante similar a DRB1\*01:03 (YNQEE), y diferente de la secuencia de aminoácidos del receptor y el donante del segundo trasplante [DRB1\*14:01 (HNQEEF) y DRB1\*13:01 (HNQEEN)]. Por tanto, el reconocimiento del epítipo 32Y en la molécula DRB1\*13:03 del primer trasplante modeló la respuesta específica de anticuerpos de nuestro receptor. En este sentido, otros aloanticuerpos detectados con título bajo y moderado, como anti-DRB1\*11:01 y -DRB1\*01:03, compartieron el epítipo 32Y con la molécula DRB1\*13:03, confirmando estos interesantes hechos.

Esta posición tiene localización por debajo del bolsillo de presentación antigénica y su expresión en superficie celular ha sido considerada como ampliamente visible. En el análisis de los anticuerpos "intra-alelo" DQB1, la molécula del paciente fue DQB1\*03:03 y el aloanticuerpo originado fue anti-DQB1\*03:01. Solamente cuatro aminoácidos de DQB1\*03:01 son diferentes de la molécula DQB1\*03:03 (A/G 13, L/Y 26, E/G 45 y 185). Los epítomos 45EV y 185I tienen localización "costado" en la molécula DQB1 y la expresión en superficie molecular de estos residuos polimórficos se ha estimado como prominentemente visible. Se ha sugerido que el epítomo 45EV es el *eplet* correspondiente al antígeno definido serológicamente como DQ7, y nosotros creemos que este epítomo es el que podría estar implicado en el desarrollo del aloanticuerpo de nuestro paciente.

Por lo tanto, nuestro paciente tenía bajos títulos de anticuerpos pretrasplante IBA e IA DSA que no fueron prospectivamente detectados por CDC. En el período posttrasplante con tecnología Luminex, detectamos

estos anticuerpos, pero como no eran IA ni IBA DSA, no causaron daño en el aloinjerto.

Este caso puntualiza la importancia de identificar los pacientes sensibilizados utilizando varios métodos de detección e identificación más delicados y sensibles, enfatizando la importancia de la tipificación molecular de alta resolución (a nivel de cuatro dígitos, incluyendo los *loci* HLA-C, DRB1, DQB1 y DPB1, para la mayoría de los cuales hemos mostrado cómo inducen alorrespuestas de aloanticuerpo específico en nuestro receptor de trasplante) en trasplante de órganos sólidos en determinados pacientes y en particular en pacientes retrasplantados. Además, la tecnología Luminex y el análisis de SA son más sensibles, seguros y más utilizados que otras técnicas para la detección de anticuerpos.

En conclusión, "anticuerpos específicos de alelo" podrían no ser infrecuentes y pueden formarse contra únicas sustituciones aminoácídicas. La aparición de "anticuerpos específicos de alelo" eleva el asunto de la compatibilidad en el trasplante de órganos sólidos, cuando los donantes no son generalmente tipificados a nivel alélico.

## Melhoria da força (fuerza) isocinética após (luego de) 24 semanas de treino (entrenamiento) multicomponente e treino combinado em idosos (ancianos)

Joana Carvalho

Centro de Investigação em Actividade Física, Saúde e Lazer, Universidade do Porto, Porto, Portugal



Carvalho describe para SIIC su artículo editado en *Aging Clinical and Experimental Research* 22(1):63-69, Feb 2010.

La colección en papel de *Aging Clinical and Experimental Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en Index Medicus/MEDLINE, PubMed, MEDLARS, EMBASE/Excerpta Medica, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, Chemical Abstracts, Pascal et Francis (INST-CNRS) y SIIC Data Bases.



[www.siic.salud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siic.salud.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siic.salud.com/lmr/ppselecthtm.php)

Porto, Portugal (especial para SIIC)

A população idosa é o grupo de maior crescimento na maioria dos países industrializados, o que pode levar a uma mudança demográfica. Este fenómeno terá (va a tener) um impacto óbvio sobre a sociedade e os sistemas de cuidados de saúde, devido à diminuição do nível de capacidade funcional, associada à perda (perdida) de independência. Do ponto de vista da saúde pública, é importante para identificar e desenvolver estratégias preventivas que possam (puedan) atenuar o declínio gradual da capacidade funcional associada ao processo de envelhecimento.<sup>1</sup>

Os estudos que têm procurado (han buscado) abordar o impacto de programas de exercícios na força muscular, têm geralmente analisado protocolos de exercícios com apenas uma modalidade. Poucos trabalhos têm abordado intervenções de exercício multicomponente (EM) que incluem o treino de força, flexibilidade, equilíbrio e aeróbio.

Investigações anteriores demonstraram que a força muscular em idosos pode ser melhorada pelo treino físico.<sup>2,3</sup> O regime de treino selecionado é uma consideração importante para se obter o maior número de respostas favoráveis que contribuem para o envelhecimento saudável e poderá também desempenhar um papel central na participação bem sucedida (exitosa) em programas de exercício regular.

Neste contexto, as diretrizes atuais apontam para a importância da intervenção do exercício multicomponente para adultos mais velhos (más grandes), incluindo pelo menos três modalidades, a saber, a força, treino aeróbio/cardiovascular, equilíbrio/estabilidade.<sup>4</sup> No entanto (Sin embargo), há pouca evidência de que o declínio da força muscular pode ser evitado ou até (hasta) mesmo revertido pelo exercício em regimes que incidem sobre as combinações de diferentes modalidades, que visam aumentar (con vistas a incrementar) não apenas a força muscular, mas também a aptidão (aptitud) aeróbia e equilíbrio.<sup>5</sup>

Embora vários estudos de treino de força tenham relatado adaptações específicas na força muscular em adultos mais velhos,<sup>2,3,6</sup> segundo (según) o nosso conhecimento, nenhum estudo até agora examinou as alterações

na força muscular em resposta a um protocolo combinado de EM e treino de força. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar (evaluar) e comparar a melhora da força muscular induzida por 24 semanas de um programa de EM vs EM combinado com treino de força em adultos idosos com idade entre 65-82 anos.

Os participantes foram submetidos a um programa de EM (n = 25, 69.4 ± 4.1 anos) e a um programa combinado de EM mais treino de força (EC, n = 68.7 ± 4.2 anos). A força máxima dos extensores do joelho (EJ) e flexores (FJ) foi medida a 60°/s e 180°/s antes, 12 e 24 semanas após (luego de) os programas de formação usando um dinamómetro isocinético (Biodex). Os resultados demonstraram que o grupo EC aumentou significativamente (p < 0.05) a força máxima voluntária dos músculos EJ a 60°/s (10.6%) e 180°/s (14.4%) e aumentou significativamente (p < 0.05) o torque dos músculos FJ a 60°/s (20.8%) e 180°/s (24.9%) da perna não-dominante, enquanto (mientras) nenhuma alteração significativa foi observada no grupo ME, após 24 semanas de treino. Ainda (También), os resultados mostraram que a atividade física diária, medida por questionário,<sup>7</sup> não se alterou durante o período de intervenção, em ambos os grupos. Neste contexto, é provável que o aumento observado na força muscular no grupo CE possa ser atribuído principalmente ao programa de exercícios em si.

Apesar do modesto nível de evidência, um pequeno número de estudos com as prescrições EM relataram melhoras significativas na força muscular após um período de tempo relativamente curto (corto).<sup>8,9</sup> Toraman et al.<sup>8,9</sup> observaram um aumento significativo na força muscular em idosos de ambos os sexos, após 9 semanas de EM, 3 d/semana. Do mesmo modo, Carvalho et al.<sup>10</sup> demonstraram recentemente que 8 meses de EM, 2 d/semana, aumentou a força muscular de membros inferiores em mulheres idosas. Estes estudos, porém, usaram o teste 30 s chair stand para avaliar a resistência inferior do corpo, que é uma medida comum da funcionalidade física e debilidade em idosos.<sup>11</sup> Em contrapartida, nossos resultados sugerem que 24 semanas de EM, duas vezes por semana, parecem ser insuficientes para provocar alterações acentuadas na força muscular de idosos saudáveis. Portanto, a metodologia de teste pode ter sido a principal razão para a ausência de alterações significativas na força muscular observada no nosso estudo. No entanto, é importante notar que a dinamometria isocinética proporciona um perfil mais preciso das propriedades de contração muscular e também um melhor isolamento (aislamiento) da função neuromuscular dos grupos musculares avaliados do que testes baseados em tarefas funcionais ou até mesmo testar 1 RM.<sup>12</sup>

Em conclusão, os dados (datos) deste estudo reforçam que a prescrição de programas de exercício com a inclusão de exercícios de força prescritos individualmente (preferencialmente em máquinas de resistência variável), pode proporcionar um estímulo de treino mais intenso e talvez até mais apropriado do que classes de exercício em grupo focadas (apuntadas) no desenvolvimento da força em idosos.

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.

## Mastocitosis sistémica asociada con leucemia mieloide aguda



### Celalettin Ustun

Associate Professor of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, EE.UU.

### Introducción

La mastocitosis sistémica (MS), una proliferación clonal de mastocitos, es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la infiltración de estas células en al menos un órgano extracutáneo, en presencia o en ausencia de signos de compromiso cutáneo.<sup>1</sup> La MS es una enfermedad muy heterogénea, que incluye formas indolentes con una expectativa de vida normal.<sup>1,2</sup> También se describen formas virulentas, como la MS agresiva (MSA), el sarcoma de mastocitos y la leucemia mastocítica.<sup>1,2</sup> La MS asociada con una proliferación clonal hematológica de estirpe diferente de la mastocítica (MS-NHNM) constituye un 20% a un 30% de los casos.<sup>1,2</sup> La evolución de los pacientes con esta asociación depende de manera fundamental del pronóstico de la neoplasia hematológica concurrente.

Se informó que casi todas las neoplasias hematológicas, con la excepción de la enfermedad de Hodgkin, se asocian con la MS.<sup>3,8</sup> Las afecciones más frecuentemente vinculadas con la MS son las de estirpe mieloide, como la leucemia mieloblástica aguda (LMA), la leucemia mielomonocítica crónica y la leucemia mieloide crónica (LMC).<sup>3</sup> Recientemente se informó de la coexistencia de dos neoplasias hematológicas en un enfermo con MS.<sup>9</sup>

Más del 90% de los pacientes con MS presentan una mutación puntual activadora en la proteína KIT. Este receptor de la tirosina quinasa de clase III incluye un dominio extracelular con cinco secuencias repetidas similares a las de las inmunoglobulinas, un único dominio de transmembrana, un dominio de yuxtamembrana y dominio citoplasmático de tirosina quinasa.<sup>10</sup> La mutación puntual más frecuente, KIT<sup>D816V</sup>, es el resultado de la sustitución de la valina por asparagina en el codón 816 del exón 17 del gen *KIT*.<sup>11</sup>

Debido a la activación independiente del ligando de la tirosina quinasa KIT, el imatinib (un inhibidor de la tirosina quinasa [ITQ]), considerado el tratamiento de elección para la LMC, se utiliza a menudo en la MS.<sup>11-13</sup> Sin embargo, puede resultar un terapia ineficaz.<sup>11-13</sup> El dasatinib, un ITQ de segunda línea en el tratamiento de la LMC, se utiliza también en pacientes con MS.<sup>14,15</sup> Publicamos un caso clínico en el cual el dasatinib y la quimioterapia se asociaron con supervivencia a largo plazo.<sup>15</sup> De mayor interés resulta que la mutación KIT<sup>D816V</sup> fue indetectable después del tratamiento (el caso clínico completo está disponible en *Leukemia Research*). Aquí se describe un resumen del tratamiento y la actualización.

### Caso clínico

Un varón de 51 años se presentó a la consulta con astenia, dolor abdominal y pérdida de peso en enero de 2007. Se realizó una biopsia con aspiración de la médula ósea debido a la detección de blastos en sangre periférica. Se reconocieron dos poblaciones celulares diferentes: mieloblastos (positivos para HLA-DR, CD34 y CD13) y mastocitos redondeados o fusiformes (positivos para CD25, CD117, CD64, HLA-DR, CD13, CD33, CD36, mieloperoxidasa y CD11c;

negativos para CD34). El cariotipo fue normal en los estudios citogenéticos y moleculares. Mediante la secuenciación bidireccional del exón 17 del gen *KIT* se demostró una mutación D816V en la muestra diagnóstica de la médula ósea. En una tomografía computarizada de abdomen y pelvis se observó hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y lesiones líticas en la pelvis ósea. Se diagnosticó MS-NHNM (MS y LMA). El diagnóstico de SM se fundamentó en la presencia de un criterio mayor (más de 15 agregados de mastocitos en la médula ósea) y cuatro criterios menores de la OMS (morfología fusiforme, positividad para CD25, presencia de la mutación KIT<sup>D816V</sup>, elevación de la triptasa sérica). El paciente alcanzó una remisión hematológica completa con reintroducción en términos de la LMA. Los mastocitos permanecían en la médula ósea durante la remisión. El enfermo continuó la terapia de consolidación con altas dosis de citarabina debido a la falta de disponibilidad de TCMH alotérico para su caso. Se adicionó dasatinib (como cortesía de Bristol-Myers Squibb en el marco de su programa de sostenimiento de pacientes) a la terapia de consolidación en una dosis de 70 mg, 2 veces al día.

La terapia de mantenimiento con dasatinib se mantiene hasta la actualidad. Debido a la aparición de citopenias leves o moderadas, se redujo la dosis a 50 mg diarios. Desde el punto de vista morfológico, el paciente permaneció en respuesta hematológica completa en relación con la LMA, y en respuesta parcial para la MS. Las lesiones óseas líticas mejoraron levemente según se observó en tomografías computarizadas repetidas. La mutación KIT<sup>D816V</sup> se hizo indetectable (Tabla 1). En la última biopsia de médula ósea, efectuada un año después de la publicación, se confirmaron los mismos resultados (Tabla 1). En una reciente biopsia hepática de este paciente, realizada por una elevación de las enzimas hepáticas, se describió infiltración por mastocitos y fibrosis periportal en estadio I/III. Fue posible efectuar un análisis *in vitro* de las células CD34+ (incluidos los mieloblastos) y CD34- (incluidos los mastocitos). En ambos tipos celulares se confirmó la presencia de la mutación KIT<sup>D816V</sup> al momento del diagnóstico, aunque se negativizó con el tratamiento. Las pruebas para la mutación c-KIT se realizaron en dos laboratorios independientes con resultados coincidentes. Además, la terapia con dasatinib redujo la actividad de STAT5, AKT y ERK y se vinculó con una disminución de los niveles de c-KIT en las células CD34-, con inducción de pérdida de la viabilidad de estos elementos celulares.

### Discusión

La MSA se asocia con mal pronóstico. Los pacientes requieren terapia de citorreducción.<sup>1,2</sup> El interferón alfa y la cladribina son los fármacos citorreductores que se utilizan con mayor frecuencia,<sup>1,2</sup> pero la tasa de respuesta global es de alrededor de 50% a 60%, con menores índices de respuesta completa con estos fármacos.<sup>1,2,16</sup> Los ITQ se convirtieron en una alternativa de interés, debido a que

**Tabla 1.** Con el tratamiento, los niveles de triptasa sérica y el recuento de mastocitos de la médula ósea disminuyeron, mientras que la mutación KIT<sup>D816V</sup> se volvió indetectable.

Biopsia de médula ósea (MO)	Fecha	Porcentaje estimado de alelos con la mutación D816V	Triptasa beta sérica total (ng/ml)	Mastocitos en el aspirado de MO (%)	Mastocitos triptasa positivos en la biopsia de MO (%)	Mieloblastos en el aspirado de MO (%)	Células CD34+ en la biopsia de MO (%)
Dasatinib ↓	1	50		27	60	40	40
	2	25		15	60	12	13
	3	1		20	50	3	2
	4	1-5		7	45	1	1
	5	1		41	45	3	1
	6	indetectable		1	30	2	1
	7	indetectable	1/124	2	30	1	1
	8	indetectable	1/94	1	30	1	1
	9	indetectable	NA/31		15	1	1

Participó en la investigación: K. Bhalla, Medical College of Georgia, Augusta, EE.UU.

Agradecimiento: Los autores agradecen a Barbara Porwit por su colaboración en la preparación de este manuscrito.

no se dispone de una terapia estandarizada de la MSA. El primer ITQ utilizado en la MS fue el imatinib. Este fármaco es eficaz en modelos de MS *in vitro* o *in vivo* sin mutaciones o en presencia de ciertas mutaciones como la del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). No obstante, el imatinib no es activo en presencia de la mutación KIT<sup>D816V</sup>.<sup>17-34</sup> Esta falta de eficacia se atribuye a cambios en la conformación del sitio de activación yuxtapuesto en la entrada del bolsillo enzimático de la KIT, los cuales interfieren con la unión del imatinib.<sup>17-20</sup> En un ensayo de fase II, 20 pacientes recibieron 400 mg diarios de imatinib durante una mediana de nueve meses.<sup>24</sup> Sólo en un enfermo (MS con síndrome hipereosinofílico sin la mutación KIT<sup>D816V</sup>) se observó respuesta hematológica completa, mientras que en seis sujetos se describió mejoría sintomática y en 13 pacientes no se obtuvo respuesta. Un grupo italiano efectuó un análisis retrospectivo de 24 enfermos con MS avanzada. El imatinib fue el medicamento más utilizado en estos individuos (29%).<sup>25</sup> La tasa de respuesta fue baja (una respuesta hematológica completa y cuatro respuestas parciales). Se destaca que en ninguno de los pacientes que respondieron al tratamiento se diagnosticó la presencia de la mutación KIT<sup>D816V</sup>. En un estudio diferente, Pardanani y col. demostraron respuesta global en cinco casos en un grupo de diez enfermos. Ninguno de los individuos que respondieron al tratamiento expresaba la mutación KIT<sup>D816V</sup>.<sup>26</sup> En contraposición con estos ensayos, en un estudio de fase II se verificó la eficacia clínica del imatinib (reducción de al menos dos criterios de valoración del protocolo) en todos los pacientes con la mutación KIT<sup>D816V</sup>.<sup>27</sup> Los criterios de valoración habían sido la triptasa sérica, la excreción urinaria de N-metil-histamina, las lesiones cutáneas, la cantidad de mastocitos en los preparados de médula ósea, los síntomas y la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia o ambas.<sup>27</sup> En este caso, se administraron 400 mg de imatinib una vez al día por 3 a 16 meses en 14 enfermos. Once de estos pacientes tenían la mutación KIT<sup>D816V</sup>.

Muchos resultados disponibles en la bibliografía acerca del uso de dasatinib en sujetos con MS son relativamente desalentadores. En un estudio de fase II, el dasatinib se relacionó con una respuesta global del 30% en 33 pacientes con MS (18 formas indolentes, nueve casos de MSA y seis con enfermedades hematológicas asociadas).<sup>14</sup> De los seis sujetos con enfermedades hematológicas, se describió una respuesta mayor al dasatinib en tres casos, pero la mayor parte (4/6) fallecieron, uno de ellos como consecuencia de progresión de la LMA. De los dos individuos con MS-NHNM (uno con mielofibrosis y otro con síndrome hipereosinofílico) en quienes se logró una respuesta hematológica completa, ninguno presentaba la mutación KIT<sup>D816V</sup>. El sujeto con mielofibrosis evolucionó posteriormente con LMA y falleció. En otro estudio, se administró dasatinib a cuatro

pacientes con MS sin enfermedades hematológicas asociadas.<sup>35</sup> Dos de estos sujetos presentaron una mejoría sintomática inicial, pero luego evolucionaron con LMA y fallecieron. En un estudio diferente, se observó optimización de los síntomas en un individuo con MS-NHNM tratado con dasatinib.<sup>36</sup> En otro ensayo, un enfermo con MSA falleció rápidamente a pesar de la terapia con cladribina y dasatinib.<sup>37</sup> Nuestro paciente fue el caso con mejor respuesta al tratamiento con dasatinib (en combinación con la quimioterapia) mencionado en la bibliografía.<sup>15</sup> La LMA de este enfermo ha permanecido en remisión hematológica completa por más de 42 meses. Desde el punto de vista morfológico, el recuento de mastocitos disminuyó significativamente. Se hace énfasis en que se logró una remisión molecular (la mutación KIT<sup>D816V</sup> se convirtió en indetectable). La remisión molecular se ha preservado con la terapia de mantenimiento con dasatinib en este paciente. Este resultado indica que no todos los mastocitos neoplásicos contienen la mutación KIT<sup>D816V</sup> o, en otros términos, los mastocitos son heterogéneos y, a diferencia de lo señalado en la LMC, la supervivencia de los mastocitos neoplásicos depende de más de una aberración genética.

La midostaurina (PKC412) aparece como el ITQ más promisorio para el tratamiento de la MS. En un estudio de fase II, Gotlib y col. demostraron que la administración de 100 mg de midostaurina 2 veces al día se asoció con una respuesta global del 73% en 15 pacientes con MSA (cinco de ellos con respuesta mayor y otros seis con respuesta parcial).<sup>38</sup>

El nilotinib fue activo contra los mastocitos con c-KIT natural o aquellos con la mutación yuxtamembrana D560G de este gen, pero no lo fue en aquellos mastocitos que expresaban la tirosina quinasa con la mutación KIT<sup>D816V</sup>.<sup>39</sup> En un estudio de fase II se evaluó el uso de 400 mg de nilotinib 2 veces al día en 60 pacientes con MS.<sup>40</sup> La mutación KIT<sup>D816V</sup> fue positiva en el 83% de los 36 enfermos en los cuales se estudió su presencia. La respuesta global sólo se confirmó en doce de esos sujetos (20%).

Se considera importante determinar la respuesta a los ITQ en pacientes con MS-NHNM. En algunos informes se señaló que las células hematológicas malignas asociadas presentan la misma mutación en el gen *KIT*.<sup>15,41-45</sup> Este hallazgo permite avalar el concepto de un progenitor neoplásico común para los mastocitos neoplásicos y las células hematológicas malignas. En consecuencia, tanto la MS como la neoplasia hematológica podrían mejorar con el uso de ITQ en los sujetos con MS-NHNM.

En nuestro paciente, la combinación de dasatinib y quimioterapia provocó la eliminación de los mieloblastos y los mastocitos neoplásicos portadores de la mutación KIT<sup>D816V</sup>. Consideramos que el dasatinib mejoró la evolución de este enfermo en el contexto de una afección que se caracteriza por un muy mal pronóstico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011  
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

## Bibliografía

- Horny HP, Akin C, Metcalfe DD, et al. Mastocytosis (Mast cell disease). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press: Lyon, France. vol 2. pp. 54-63, 2008.
- Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li CY, Pardanani A. Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors. *Blood* 113:5727-36, 2009.
- Sperr WR, Horny H-P, Lechner K, et al. Clinical and biological diversity of leukemias occurring in patients with mastocytosis. *Leuk Lymphoma* 37:473-86, 2000.
- Sperr WR, Horny HP, Valent P. Spectrum of associated clonal hematologic nonmast cell lineage disorders occurring in patients with systemic mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol* 127:140-2, 2002.
- Pullarkat ST, Sedarat F, Paquette R, et al. Systemic mastocytosis with plasma cell dyscrasia: report of a case. *Leuk Res* 32:1160-3, 2008.
- Horny H-P, Sotlar K, Stellmacher F, et al. An unusual case of systemic mastocytosis associated with chronic lymphocytic leukaemia (SM-CLL). *J Clin Pathol* 59:264-8, 2006.
- Tzankov A, Sotlar K, Muhlematter D, et al. Systemic mastocytosis with associated myeloproliferative disease and precursor B lymphoblastic leukaemia with

- t(13;13)(q12;q22) involving FLT3. *J Clin Pathol* 61:958-61, 2008.
- Pullarkat VA, Bueso-Ramos C, Lai R, et al. Systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast-cell lineage disease: analysis of clinicopathologic features and activating c-kit mutations. *Am J Hematol* 73:12-7, 2003.
- Du S, Rashidi HH, Le DT, Kipps TJ, et al. Systemic mastocytosis in association with chronic lymphocytic leukemia and plasma cell myeloma. *Int J Clin Exp Pathol* 3:448-57, 2010.
- Nagata H, Worobec AS, Oh CK, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-KIT in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:10560-4, 1995.
- Hungness SJ, Akin C. Mastocytosis: advances in diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 7:248-54, 2007.
- Frost MJ, Ferraro PT, Hughes TP, Ashman LK. Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-KIT whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant. *Mol Cancer Ther* 1:1115-24, 2002.
- Foster R, Griffith R, Ferraro P, Ashman L. Molecular basis of the constitutive activity and STI571 resistance of Asp816Val mutant KIT receptor tyrosine kinase. *J Mol Graph Model* 23:139-52, 2004.
- Verstovsek S, Tefferi A, Cortes J, et al. Phase II study

- of dasatinib in Philadelphia chromosome-negative acute and chronic myeloid diseases, including systemic mastocytosis. *Clin Cancer Res* 14:3906-15, 2008.
- Ustun C, Corless CL, Savage N, et al. Chemotherapy and dasatinib induce long-term hematologic and molecular remission in systemic mastocytosis with acute myeloid leukemia with KIT D816V. *Leuk Res* 33:735-41, 2009.
- Lim KH, Pardanani A, Butterfield JH, et al. Cytoreductive therapy in 108 adults with systemic mastocytosis: Outcome analysis and response prediction during treatment with interferon-alpha, hydroxyurea, imatinib mesylate or 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 84:790-4, 2009.
- Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol* 31:686-92, 2003.
- Frost MJ, Ferraro PT, Hughes TP, Ashman LK. Juxtamembrane mutant V560GKit is more sensitive to Imatinib (STI571) compared with wild-type c-kit whereas the kinase domain mutant D816VKit is resistant. *Mol Cancer Ther* 1:1115-24, 2002.
- Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, et al. The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations. *Blood* 99:1741-4, 2002.



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 150 000 documentos publicados en 2 500 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).

### Bacteriemias

En los hemocultivos de pacientes oncohematológicos con neutropenia, las bacterias gramnegativas fueron los patógenos aislados con mayor frecuencia, mientras que las infecciones fúngicas fueron relativamente infrecuentes [*Epidemiology and Infection* 138(7):1044-1051].

### Bisfosfonatos y cáncer

El uso de bisfosfonatos por vía oral ha aumentado notablemente en las últimas décadas, especialmente en mujeres posmenopáusicas, y si bien estos fármacos se han relacionado con un aumento en el riesgo de esofagitis, no es así en relación con el riesgo de cáncer esofágico o gástrico [*JAMA* 304(6):657-663].

### Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente en el mundo, tanto en hombres como mujeres, especialmente en la población mayor. Además, ocupa el tercer puesto entre las principales causas de muerte por cáncer, solamente superado por el cáncer de pulmón y de próstata, en hombres, y el cáncer de pulmón y de mama en mujeres [*FEBS Journal* 277(20):4195-4204].

### Marihuana

Con respecto a las alteraciones psiquiátricas, se ha visto que el uso de cannabis aparentemente duplica el riesgo de esquizofrenia (de 0.7 por 1000 a 1.4 por 1000) y que este efecto parece incrementarse si el inicio del consumo se produce antes de los 16 años [*BMJ* 340(7750):800-804].

### Legionella pneumophila

*Legionella pneumophila* es un patógeno aerobio intracelular que provoca infecciones respiratorias caracterizadas por un mal pronóstico en términos de la tasa de mortalidad y de variables clínicas como la duración de la internación y el índice de complicaciones intrahospitalarias [*International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 14(4):495-499].

### Antidepresivos

Uno de los efectos adversos graves de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina es la hiponatremia, cuya incidencia es de 3 a 5 casos por cada 1 000 pacientes tratados por año. El riesgo es mayor en ancianos, particularmente en mujeres [*BMJ* 340(7749):752-756].

## La vacuna para la cepa pandémica H1N1 del virus de la influenza es eficaz y segura en niños y adultos

Lancet 375:66-66, Ene 2010



Beijing, China

Una dosis única de 7.5 µg de vacuna contra la cepa pandémica H1N1 del virus de la influenza parece constituir la formulación de elección para la inmunización de la población mayor de 12 años, si bien en los niños más pequeños sería necesaria la aplicación de un esquema con dos dosis.

A partir de junio de 2009, la OMS considera que la pandemia provocada por esta variante viral alcanzó un nivel máximo de alerta. Por lo tanto, resulta fundamental disponer de una vacuna segura y efectiva para lograr adecuados índices de prevención. En este contexto, los autores llevaron a cabo un estudio a doble ciego, con la participación de 12 691 participantes de al menos 3 años, procedentes de 10 centros de salud en China. Los sujetos se dividieron de modo aleatorio para recibir ya sea 7.5 µg, 15 µg o 30 µg de hemaglutinina, con un adyuvante de hidróxido de aluminio o sin él, o bien una vacuna con partículas virales completas con el equivalente a 5 o 10 µg de hemaglutinina por cada dosis. Todos los participantes recibieron una primera aplicación y en 12 348 se aplicó una segunda dosis a los 21 días.

Los expertos aseguran que la tasa de seroconversión, definida como un título de anticuerpos  $\geq 1:40$ , alcanzó el 69.5% después de una dosis única de vacuna con 7.5 µg de hemaglutinina con adyuvante, mientras que la administración de 30 µg se asoció con un índice de 92.8%. Por otra parte, el índice de seroconversión vinculado con la administración de 7.5 µg sin adyuvante para la población general, niños, adolescentes y ancianos se estimó en 86.5% ( $p < 0.0001$  en comparación con el placebo), 76.7%, 96.8% y 80.3%, en orden respectivo. La aplicación de una segunda dosis de 7.5 µg en los pacientes

pediátricos se relacionó con un incremento de la tasa de seroconversión, que alcanzó el 97.7%. Las reacciones adversas se describen en general como leves a moderadas, con una prevalencia de fiebre de 0.22% y 0.04% después de la aplicación de 1 o 2 dosis, en orden sucesivo. La incidencia global de efectos adversos graves se estimó en 0.6% ( $n = 69$ ).

De este modo, los autores destacan que la inmunización con una monodosis de 7.5 µg de hemaglutinina permite alcanzar niveles apropiados de anticuerpos específicos con la aplicación de una baja dosis de antígeno, lo cual resulta de gran importancia en el contexto de una gran demanda de vacuna con producción limitada. De la misma manera, recuerdan que la administración de esta dosis se asoció con una menor prevalencia de efectos adversos, en comparación con el uso de fórmulas con partículas virales completas, con el empleo de adyuvantes o con ambas alternativas. No obstante, advierten que, en la población pediátrica, un esquema de dos dosis se asocia con mayores índices de inmunogenicidad.

Información adicional en  
www.siic.salud.com/dato/insic.php/112166

## Detección del cáncer de pulmón durante una tomografía computarizada cardíaca

Radiology 255(2):369-376, May 2010

Seongnam, Corea del Sur

Desde la aparición de la tomografía computarizada multicorte, la tomografía computarizada cardíaca (TCC) se convirtió en una herramienta útil para el diagnóstico no invasivo de enfermedad coronaria (EC). A diferencia de la angiografía coronaria convencional, la TCC posee la capacidad adicional de detectar y caracterizar lesiones torácicas extracardíacas. Sin embargo, existen controversias acerca de la necesidad de evaluar más exhaustivamente este tipo de lesiones. Si bien el cáncer de pulmón (CP) es la lesión torácica extracardíaca de mayor relevancia, aún no se conoce con exactitud su prevalencia en pacientes sometidos a TCC.

Este ensayo se realizó con el objetivo de evaluar la prevalencia y las características clínicas y radiológicas del CP detectado durante una TCC. A su vez, se compararon las tasas de detección en las distintas configuraciones de campos de visión (CDV) durante la reconstrucción tomográfica. Los resultados mostraron una prevalencia de

\* 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](http://www.siic.salud.com/lmr/listamrevhtm.php)

\*\*\* Ver incorporaciones en **Novedades de SIIC**: [www.siic.salud.com/main/novedades/novedades\\_siic.htm](http://www.siic.salud.com/main/novedades/novedades_siic.htm)

CP de 0.31%, de los cuales sólo un 53% fue detectado durante la toma múltiple de imágenes (TMI) exclusivamente cardíaca. El 47% restante sólo fue detectado durante la TMI torácica a CDV completo.

En este estudio retrospectivo realizado en Seúl se incluyeron 12 268 TCC realizadas en 11 679 pacientes entre enero de 2004 y diciembre de 2007. Al comparar las bases de datos de las TCC realizadas y los pacientes con diagnóstico de CP, se encontraron 61 sujetos con diagnóstico de CP que se habían realizado al menos una TCC. Luego de excluir a aquellos cuyo diagnóstico había sido previo a la TCC y a aquellos sin confirmación histopatológica, quedaron 36 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión (TCC realizada en la misma institución, detección inicial de CP realizada con esta técnica y confirmación histopatológica por medio de biopsia o cirugía).

La TCC se efectuó con tomógrafos multi-corte (de 16 y 64 detectores) con contraste intravenoso. Se realizaron reconstrucciones tanto con un CDV limitado (que incluyó las cámaras cardíacas y entre 1 a 4 cm a su alrededor en sentidos anteroposterior y lateral) como con un CDV completo (que abarcó el espacio desde el borde costal externo hasta el borde costal externo y que mostró todo el parénquima pulmonar en el área evaluada). Por último, se realizaron TMI de todo el tórax, desde el ápice hasta la base de ambos pulmones, sin la administración de contraste adicional (CDV torácico). Todas las imágenes fueron evaluadas de forma independiente por dos especialistas en radiología torácica experimentados.

Los 36 pacientes en quienes se detectó CP tenían una edad promedio de 67 años. Un 58% de ellos (n = 21) era de sexo masculino y un 44% (n = 16) nunca había fumado. La indicación más frecuente de TCC fue la confirmación de sospecha clínica de EC (53%). Otras indicaciones fueron rastreo de EC (33%) y evaluación de EC previamente conocida (14%). Con respecto a los síntomas, un 56% presentaba al momento de la evaluación dolor o molestia torácicos. Casi todos los diagnósticos de CP (35/36) se realizaron en la primera tomografía, excepto en un paciente en el que se hizo 5 meses más tarde.

El diámetro máximo promedio de los CP fue de  $23 \pm 10.5$  mm. La localización más frecuente fue en el lóbulo superior derecho (36%) y el tipo histológico más observado fue el adenocarcinoma. De los 34 CP de células no pequeñas, el 47% fue detectado en el estadio IA (resecable quirúrgicamente).

Cuatro (11%) de los 36 CP fueron detectados en un CDV cardíaco limitado, 19 (53%) en un CDV completo y 17 (47%) sólo fueron visibles en el CDV torácico. La detección de CP fue significativamente diferente al comparar los CDV cardíacos limitado y completo, el CDV cardíaco limitado con el torácico, y el CDV cardíaco completo con el torácico ( $p < 0.0001$  para todas las comparaciones).

En conclusión, la prevalencia de CP durante la TCC fue de 0.31% e incluyó 23 (68%) cánceres en estadios resecables. Un gran porcentaje (89%) de los CP observados en las TMI torácicas no fue detectado en las TMI cardíacas con CDV limitado, por lo que los autores recomiendan la inclusión de toda la superficie torácica durante la TCC.

Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/insic.php/115016

## Tumores testiculares en niños prepúberes

Indian Journal of Cancer 47(3):292-295, Jul 2010



Belgaum, India

Los tumores testiculares en la población pediátrica constituyen un grupo de enfermedades diferentes de las que presenta la población adulta. La mayoría de estos tumores en niños prepúberes son benignos y la cirugía conservadora testicular parece ser una opción segura y eficaz en el seguimiento a largo plazo.

La distribución de los tumores testiculares es bimodal, con un pico en los adultos jóvenes y otro más pequeño durante los 3 primeros años de vida. La incidencia de estos tumores en los niños es de sólo 0.5 a 2 casos cada 100 000 pacientes. Los diagnósticos diferenciales que deben considerarse son epididimitis, hidrocele, hernia y torsión del cordón espermático. Esta última alteración puede manifestarse como una masa indolora en un niño nacido con leve inflamación de la pared escrotal si se produjo antes del nacimiento. El dolor abdominal agudo puede ser el síntoma inicial con la torsión de un testículo no descendido abdominal que contiene un tumor.

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de todos los niños menores de 13 años con diagnóstico de tumores testiculares entre enero de 1999 y diciembre de 2008, con el permiso del Comité Ético Internacional. Se registraron la edad de presentación, las imágenes prequirúrgicas y posquirúrgicas y los resultados individuales del tratamiento de todos los niños. Los criterios de revisión de estos tumores incluyeron la presentación clínica, los estudios radiológicos y los marcadores tumorales.

Los 22 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, tuvieron una media de edad al momento de la presentación del tumor testicular de 4.6 años. El síntoma inicial más frecuente fue la aparición de una masa testicular indolora con aumento

gradual de su tamaño. Los tipos de tumores y la frecuencia de presentación incluyen teratomas maduros (49.94%), quistes epidermoides (13.62%), teratomas inmaduros (9.08%), tumores del saco vitelino (18.16%) y otras neoplasias (9.08%).

Los marcadores tumorales testiculares son herramientas importantes en la evaluación de los tumores testiculares en los niños. El nivel de alfa fetoproteína (AFP) fue elevado en todos los casos de tumores del saco vitelino y se les realizó orquiectomía inguinal radical. El resto de las neoplasias tuvieron niveles normales de AFP. Dado que el tumor del saco vitelino es el único tumor maligno importante de células germinales en los niños, la gonadotropina coriónica humana no resulta un marcador de utilidad.

Los estudios moleculares dan cuenta de la distinta naturaleza de los tumores testiculares prepúberes. Las neoplasias del saco vitelino en los niños prepúberes se caracterizan por presentar cambios en los cromosomas 1, 6 y 20 y no muestran cambios en el cromosoma 12p, que afecta a los adultos.

El 72.64% de los tumores fueron benignos en el examen histopatológico. Tuvieron un seguimiento exitoso por 47 meses (en promedio) y ninguno de ellos presentó recurrencia, atrofia testicular o dolor testicular persistente. Tampoco se informó insatisfacción con la apariencia estética o cualquier anomalía a la palpación en la exploración física. Se realizó ecografía escrotal a todos ellos y no se detectó dismorfia testicular, aunque el testículo afectado era más pequeño, con un índice de atrofia media del 15%. Las técnicas por imágenes de los testículos afectados confirmaron un parénquima de aspecto normal, sin evidencia de cirugía previa o lesiones recurrentes.

La gran mayoría de los tumores en adultos son malignos, con características histológicas de seminoma o de células germinales mixtas.

En el Registro de Tumores Testiculares Prepúberes, las lesiones benignas representan un mayor porcentaje de casos en niños que en adultos; en este estudio, los tumores benignos constituyen la mayoría de estas neoplasias (72.64%).

Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/insic.php/116858

## El electroencefalograma en la epilepsia del lóbulo temporal

Canadian Journal of Neurological Sciences  
37(4):439-448, Jul 2010

Jeddah, Arabia Saudí

La localización adecuada de los focos epileptógenos, incluso mediante métodos invasivos, constituye una herramienta fundamental para el enfoque quirúrgico de las epilepsias del lóbulo temporal en pacientes seleccionados.

En la actualidad, el electroencefalograma (EEG) sigue siendo el método de diagnóstico electrofisiológico de mayor impor-



## Conceptos y cifras

### Streptococcus agalactiae

En comparación con el análisis de una única muestra, la prevalencia de colonización por *S. agalactiae* es sustancialmente más alta cuando se analizan las muestras obtenidas de 3 localizaciones diferentes (2 de vagina y una de recto) [São Paulo Medical Journal 128(2):60-62].

### Fenofibrato

En los enfermos con el síndrome metabólico, el tratamiento con fenofibrato corrige parcialmente el estado protrombótico, ya que se asocia con una reducción significativa de la concentración del fibrinógeno. En los individuos no fumadores también inhibe la actividad plaquetaria [Medical Science Monitor 15(5):27-33].

### Pregabalina

La pregabalina es eficaz en los pacientes con el síndrome de las piernas inquietas; se asocia con una mejoría notable de la arquitectura del sueño y del movimiento periódico de las extremidades [Neurology 74(23):1897-1904].

### Albuminuria

La albuminuria se reconoce como un factor de riesgo renal y cardiovascular y constituye una variable predictiva independiente del pronóstico de los enfermos con insuficiencia cardíaca [Clinical Drug Investigation 30(5):301-311].

### Neutropenia

En los hemocultivos de pacientes oncohematológicos con neutropenia, las bacterias gramnegativas fueron los patógenos aislados con mayor frecuencia, mientras que las infecciones fúngicas fueron relativamente infrecuentes [Epidemiology and Infection 138(7):1044-1051].

### Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente en el mundo, tanto en hombres como mujeres, especialmente en la población mayor. Además, ocupa el tercer puesto entre las principales causas de muerte por cáncer, solamente superado por el cáncer de pulmón y de próstata, en hombres, y el cáncer de pulmón y de mama en mujeres [FEBS Journal 277(20):4195-4204].

### Pólipos colónicos

La colonoscopia es una herramienta útil para la detección y remoción de pólipos adenomatosos colónicos. A pesar de ello, no todas estas lesiones son detectadas por este método; la proporción de falsos negativos correspondiente alcanza el 24% [Clinical Gastroenterology and Hepatology 8(4):364-370].

tancia para la evaluación de la actividad de la corteza cerebral. El EEG representa una técnica de gran utilidad para confirmar la presencia y la localización de las epilepsias del lóbulo temporal.

El uso del sistema de 10 a 20 electrodos se acepta como la variante inicial para el diagnóstico de la enfermedad en todo el mundo. Sin embargo, el EEG convencional asegura la detección de menos del 60% de las espigas producidas por la epilepsia temporal.

Los autores destacan que, además del uso de electrodos convencionales, pueden requerirse métodos complementarios para definir con mayor certeza la localización de los focos epileptógenos. Entre estas topografías no convencionales se mencionan los electrodos sensores de ondas lentas (de implantación quirúrgica), así como los ubicados en la escotadura mandibular o el arco cigomático.

De este modo, la realización de un EEG durante la convulsión se considera un componente esencial en los protocolos preoperatorios de aquellos individuos que podrían beneficiarse con un tratamiento quirúrgico de la enfermedad.

De acuerdo con los expertos, se identificaron diferentes patrones electroencefalográficos vinculados con la epilepsia del lóbulo temporal. Así, se citan la atenuación de fondo, el fenómeno de comienzo-interrupción-comienzo y la presencia de actividad lateralizada en una frecuencia de 2 a 5 Hz o bien de ondas sinusoides de 5 a 10 Hz. Se han descrito las descargas epilépticas repetitivas como otra variante de estas manifestaciones electroencefalográficas de la enfermedad.

Por otra parte, el EEG durante el período postictal permite obtener datos relacionados con la lateralidad del foco epileptógeno en alrededor del 60% de estos enfermos.

Los investigadores hacen hincapié en la necesidad de reconocer aquellas variantes normales que pueden detectarse en los estudios electroencefalográficos, que incluyen las espigas agudas pequeñas relacionadas con el sueño, las denominadas espigas *wicket* y las variantes psicomotoras.

En otro orden, se dispone de métodos invasivos de EEG, los cuales se consideran de mayor utilidad para la planificación de un tratamiento quirúrgico potencial. La técnica consiste en la implantación de electrodos en el espacio subdural o bien de localización intracerebral.

Además de la selección de candidatos a una resolución quirúrgica de la epilepsia temporal, la realización de EEG con técnicas invasivas puede indicarse ante la falta de información definida sobre la lateralización o localización del foco epileptógeno o ante discrepancias entre los datos clínicos, electrofisiológicos y vinculados con los estudios por imágenes. A

pesar de la necesidad de la implantación quirúrgica, estos métodos se asocian con importantes ventajas, como la mayor resolución espacial y la mejor sensibilidad, dada la ausencia de atenuación de la señal provocada por el cuero cabelludo en los EEG de superficie. No obstante, la tasa de complicaciones asciende al 2% a 3%, como consecuencia de la posibilidad de meningitis aséptica, fístulas de líquido cefalorraquídeo y contusión o edema cerebral, entre otros.

De esta manera, el EEG es un recurso eficaz para el diagnóstico de la epilepsia, que debe interpretarse asociado con los datos clínicos y de los estudios por imágenes.

Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/insic.php/117281

## Baja incidencia de síndrome de Guillain-Barré luego de la vacunación contra la influenza

Lancet Infectious Diseases 10(9):643-651, Sep 2010



Londres, Reino Unido

De acuerdo con los registros analizados, la incidencia de síndrome de Guillain-Barré (SGB) posterior a la vacunación preventiva contra la influenza es extremadamente baja (menor de 1 por millón de vacunados). En EE.UU., sólo durante la campaña preventiva de 1976 se registró un mayor número de casos. El riesgo de provocar la enfermedad a partir de las campañas de vacunación preventiva para influenza es bajo; sin embargo, no deben dejar de realizarse las medidas de vigilancia para controlar la seguridad de la intervención.

El SGB es una neuropatía periférica adquirida de carácter agudo y representa una de las afecciones neuromusculares más comunes en la actualidad. En Europa y América del Norte, en el 90% de los casos se describe una desmielinización de las raíces y los nervios periféricos, mientras que en Asia y América del Sur la afección axonal se observa en 30% a 40%. El inicio de la afección es antecedida por un cuadro infeccioso en el 60% de los casos; *Campylobacter jejuni* es el agente predominante.

La infección por el virus de influenza afecta, cada año, a un elevado número

de personas en todo el mundo. En 2009 se registró un nivel de percepción de amenaza mayor a lo habitual, frente a la propagación del nuevo virus de influenza A H1N1. Este fenómeno provocó la aplicación de fuertes campañas de vacunación masiva, predominantemente en EE.UU. y los países de la Unión Europea.

Durante la campaña de vacunación contra la influenza porcina que tuvo lugar en 1976 en EE.UU., las autoridades debieron suspender la intervención a causa de un elevado índice de casos con SGB secundario.

El control de seguridad de las vacunas, en caso de una pandemia, se ve dificultado por el carácter de urgencia que presenta la situación y la escasa experimentación previa a su aplicación masiva. Incluso la realización de un seguimiento posterior estricto no siempre es suficiente para erradicar algunas de las incertidumbres que se presentan.

En el momento de analizar la relación entre las vacunas y la incidencia de SGB, es importante considerar la asociación existente entre la influenza establecida y la enfermedad. Con esos datos como punto de partida, puede llevarse a cabo una investigación más adecuada de la relación costo-beneficio de la intervención preventiva.

En este estudio se realizó un análisis de los datos existentes referidos a la incidencia de SGB secundario a la presencia de influenza y su asociación con la aplicación de la vacuna. Se llevó a cabo una revisión de los datos epidemiológicos existentes hasta la actualidad, con el fin de determinar la posible relación entre la incidencia de SGB y la presencia de influenza o la aplicación de la vacuna preventiva.

Una de las mayores pandemias de influenza registradas fue la del período de 1918 a 1920, que afectó del 25% al 40% de la población mundial. Los registros de SGB de esa época son difíciles de analizar ya que no coinciden con las normas actuales y por lo tanto no son confiables para comprobar la posible asociación.

Varios estudios analizaron la aparición de SGB luego de la aplicación de vacunas preventivas contra la influenza. A pesar de las diferencias metodológicas, ningún estudio confirmó esta hipótesis.

Si bien las campañas de vacunación para el brote de influenza de 2009 han finalizado, varios países continúan estudiando los resultados y las posibles complicaciones causadas por la intervención. La mayoría de las investigaciones continúan en proceso; los datos preliminares aportados por EE.UU. afirman que existió un leve incremento de incidencia de SGB, de forma similar a lo acontecido en la temporada de 1992 a 1994. Sin embargo, se sugiere que existe una asociación directa entre la incidencia de SGB como causa de la influenza y por lo tanto la

vacunación preventiva sería beneficiosa para evitar ambas afecciones. Los datos obtenidos deben analizarse con cuidado, considerando las diferencias propias de cada temporada y de la cepa predominante en cada una de ellas. Además, una mejor comprensión del mecanismo fisiopatológico del SGB también podría ayudar a esclarecer su asociación con la influenza.

Información adicional en  
www.sicsalud.com/dato/insic.php/118233

### Cuestionan la utilidad de la pasta dental en la remoción de la placa bacteriana

Indian Journal of Dental Research 21(2):213-217, Abr 2010



Vikarabad, India

El uso de dentífricos no parece incrementar la remoción de la placa bacteriana cuando se los emplea en conjunto con un cepillo dental, sino que incluso podría reducir los efectos beneficiosos del cepillado.

Se acepta que la placa contiene una combinación de gérmenes patógenos que constituyen los agentes etiológicos de la enfermedad periodontal. Por lo tanto, el control de la placa representa un mecanismo apropiado para la prevención de los procesos gingivales y periodontales. Se presume que los dentífricos podrían minimizar este acúmulo y asociarse con el fortalecimiento dentario y la remoción de máculas dentales y restos de alimentos. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios disponibles se han llevado a cabo comparaciones directas entre diferentes productos, por lo cual no fue posible distinguir el aporte específico del cepillado y del dentífrico de manera individual.

Sobre la base de esta información, los expertos diseñaron un ensayo a doble ciego con grupos cruzados, en el cual participaron 42 sujetos que efectuaron higiene dental mediante el cepillado, con 2 ml de dentífrico o sin él, con un período previo de acumulación de placa que se extendió durante 48 h.

Se seleccionó una pasta dental de uso comercial y fácil disponibilidad, con un

valor de abrasión relativa de la dentina de 68 puntos y un período previo de familiarización de 2 semanas. El procedimiento se efectuó bajo supervisión y con entrenamiento previo de la técnica de cepillado. Con el objetivo de evaluar la eficacia de estos métodos, se cuantificaron los índices de extensión de la placa en forma previa al cepillado y después de éste, en términos absolutos y porcentuales.

Se verificó que la reducción de la placa fue del 57.35% cuando se utilizaron dentífricos, mientras que se estimó en 66.19% en los casos en los cuales sólo se empleó el cepillado. Esta diferencia de 9 puntos porcentuales se consideró estadísticamente significativa ( $p \leq 0.001$ ). Estos resultados se corroboraron por medio de técnicas de análisis exploratorio de diferentes regiones y superficies de la cavidad oral.

De la misma manera, se citan estudios previos que describieron resultados similares, en los cuales se atribuyó la menor efectividad del dentífrico a la falta de remoción de la placa en las superficies proximales, como consecuencia del efecto corredizo de este producto que impediría la acción mecánica del cepillado.

Si bien se describe que los detergentes presentes en la pasta dental podrían ofrecer protección química sobre la placa, los expertos aseguran que el dentífrico no parece agregar beneficios en términos de su remoción física. Asimismo, estos detergentes podrían vincularse con la disolución de la matriz de colágeno, así como con efectos adversos infrecuentes, como las reacciones alérgicas o la sobredosis de flúor. Por otra parte, en este estudio con grupos cruzados se observaron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la placa a favor de los individuos que no emplearon dentífrico. El cepillado manual se asocia con la desorganización de la placa, aunque la utilidad de la pasta dental no ha sido definida en estudios previos. Si bien en distintas publicaciones se señalan sus presuntos beneficios, en otras investigaciones esta eficacia ha sido cuestionada.

Los expertos recuerdan que el uso de dentífricos forma parte del estilo de vida actual, en el contexto de su utilización para la higiene, la prevención de las caries, la sensación de frescura y la reducción de la halitosis.

De esta manera, concluyen destacando la necesidad de una mayor cantidad de estudios clínicos con la participación de distintos grupos poblacionales para definir la utilidad de la pasta dental en la higiene de la cavidad oral.

Información adicional en  
www.sicsalud.com/dato/insic.php/117395



## Conceptos y cifras

### Metilnaltrexona

La metilnaltrexona es un antagonista selectivo de los receptores opioides muy útil para contrarrestar la constipación asociada con el uso de los analgésicos opiáceos. Por lo general se asocia con un buen perfil de seguridad. Está indicada en los pacientes con enfermedades terminales que no responden a los laxantes habituales [Drugs 70(7):919-928].

### Divertículo de Meckel

La frecuencia de divertículos de Meckel, una anomalía congénita asociada con la falta de cierre del conducto vitelino en la quinta semana de la gestación, es del 0.3% al 2%. El trastorno es difícil de diagnosticar y habitualmente sólo se lo identifica cuando aparecen complicaciones [Saudi Journal of Gastroenterology 16(1):3-7].

### Fístula laberíntica

La fístula laberíntica es una de las complicaciones graves de los colesteatomas y, con menor frecuencia, de la otitis media crónica. Se estima que el 7% de los pacientes con mastoidectomía evolucionan con una fístula, la cual puede vincularse con hipoaquisia neurosensorial, acúfenos y vértigo [Acta Oto-Laryngologica 130(563):16-19].

### Hiperfosfatemia

La causa más frecuente de hiperfosfatemia es la insuficiencia renal. La disminución mayor del 40% de la función renal y una filtración glomerular < 30 ml/min reduce de manera notable la capacidad de filtración del fosfato inorgánico e incrementa su concentración sérica [Journal of the American Academy of Physician Assistants (JAAPA) 23(7):32-37].

### Hipoacusia en niños

La pérdida de la audición es una alteración frecuente. En los niños en edad escolar, incluso una reducción leve de la capacidad auditiva (de 15 a 24 dB) puede asociarse con la necesidad de terapia del lenguaje y con perturbaciones en el desarrollo social, la capacidad de comunicación y el desempeño académico [JAMA 304(7):772-778].

### Endometriosis

Las mujeres con endometriosis ven afectada seriamente su calidad de vida por las manifestaciones de esta condición, que comprenden dolores menstruales (dismenoreya), dolor durante las relaciones sexuales (dyspareunia) y dolor pelviano crónico. En caso de comprometer el recto o la vejiga, pueden agregarse disqueria o disuria, respectivamente [Human Reproduction 24(11):2729-2735].

## Presentan una revisión sobre el síndrome antifosfolípido

Lancet 376:1498-1509, Oct 2010



Bilbao, España

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una trombofilia inducida por anticuerpos, cuyas principales manifestaciones clínicas son la trombosis recurrente y las complicaciones obstétricas. Las células endoteliales y los monocitos constituyen son esenciales de la patogenia del SAF, debido a que ambos tipos celulares pueden activarse por estos autoanticuerpos. Estas células expresan diferentes moléculas de adhesión, así como otros factores tisulares.

Por otra parte, las plaquetas y la activación del sistema de complemento contribuyen a la tendencia a la trombosis descrita en esta enfermedad. Asimismo, se observan interacciones de los anticuerpos antifosfolípidos con otras proteínas involucradas en la regulación de la coagulación.

El aborto recurrente se describe en alrededor del 1% de las mujeres que buscan concebir, pero el 10% a 15% de estas pacientes presentan SAF. Del mismo modo, estas mujeres presentan un mayor riesgo de preeclampsia e insuficiencia placentaria.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes del SAF se destacan la trombosis venosa y las embolias, así como trombocitopenia, abortos y muerte fetal, accidente cerebrovascular e isquemia transitoria del sistema nervioso central. Con una prevalencia algo menor se citan las valvulopatías cardíacas, así como preeclampsia, nacimiento prematuro, anemia hemolítica y enfermedad coronaria. La *livedo reticularis* constituye una manifestación que se verifica hasta en una cuarta parte de los pacientes afectados y puede representar un marcador de mayor riesgo de trombosis arterial.

Sin embargo, la variante más grave aunque poco frecuente de esta enfermedad es el SAF catastrófico, el cual se caracteriza por fenómenos trombóticos diseminados de los pequeños vasos, con disfunción multiorgánica y elevada mortalidad.

Para el diagnóstico del SAF se emplea una actualización de los criterios de Sapporo. Entre los criterios clínicos se mencionan

la presencia de trombosis vasculares (arterial, venosa o de pequeños vasos) y la morbilidad obstétrica (muert fetal inexplicada, nacimiento prematuro, aborto espontáneo recurrente).

Entre los criterios bioquímicos sobresalen la detección de anticagulante lúpico plasmático y la presencia de anticuerpos anticardiolipinas y anti-beta-2-glicoproteína 1 (IgG, IgM o ambos).

La prevención de la trombosis representa uno de los principales objetivos terapéuticos en los individuos con SAF. Se propone para la profilaxis secundaria de la trombosis venosa la anticoagulación por vía oral en forma indefinida con un índice internacional normalizado (RIN) de 2.0 a 3.0 en sujetos sin trombosis del sistema nervioso central.

En la prevención secundaria de la trombosis arterial o de los pacientes con eventos recurrentes pese a la terapia adecuada, se requiere ya sea un RIN entre 3.0 y 4.0 o bien la combinación de distintos anticoagulantes. Por el contrario, la prevención primaria en aquellos sujetos con anticuerpos positivos incluye tanto el uso de dosis bajas de aspirina como la administración de hidroxycloquina, la cual se reserva para los enfermos con lupus eritematoso sistémico con anticoagulante lúpico, anticardiolipinas positivas o ambas alteraciones en conjunto.

Sin embargo, las embarazadas representan un grupo particular de pacientes en el cual se recomiendan estrategias diferentes. Las mujeres con diagnóstico de SAF sin eventos previos de trombosis pero con abortos recurrentes pueden recibir dosis bajas de aspirina, en asociación con dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular o sin ella.

Las pacientes con antecedentes de muerte fetal atribuida a preeclampsia o insuficiencia placentaria se tratan con aspirina en dosis bajas y heparina no fraccionada por vía subcutánea. En las embarazadas con SAF y trombosis, la aspirina se asocia con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular en dosis anticoagulantes.

En relación con los potenciales nuevos tratamientos, los autores destacan la promisorio utilidad tanto de medicamentos que intervienen en la coagulación (clopidogrel, dipiridamol, inhibidores del factor Xa o de la trombina) como fármacos que actúan por otros mecanismos, como las estatinas, la hidroxycloquina o el rituximab.

Información adicional en  
www.sicisalud.com/dato/insic.php/118939



Remita su carta a [expertos.siiic@siicsalud.com](mailto:expertos.siiic@siicsalud.com). El estilo de redacción puede consultarse en [www.siicsalud.com/instrucciones\\_sic\\_web.html](http://www.siicsalud.com/instrucciones_sic_web.html)

## Interconsultas

*Sr. Editor:*

El análisis planteado por el artículo *Muchas interconsultas en gastroenterología para pacientes internados podrían efectuarse de manera ambulatoria*<sup>1</sup> promueve el debate acerca de una problemática de la medicina actual, del sistema de formación profesional y del modelo médico que se sigue. La interconsulta es la comunicación entre dos profesionales de distintas áreas y de cuya interacción surge o debería surgir la atención óptima del paciente, además de servir como recurso de aprendizaje para ambos profesionales. En ella, el médico que solicita la interconsulta realiza recomendaciones sobre la asistencia y terapéutica del paciente, para lo cual es necesario que haya planteado una hipótesis diagnóstica y terapéutica.

Muchas veces estas interconsultas surgen de uno de los flagelos que acorralan al médico actual y es el de transferir responsabilidades; de esta manera suelen plantearse interconsultas sin sentido, que sobrecargan al especialista, confunden al paciente y prolongan la estadía hospitalaria innecesariamente, con los riesgos y costos que esto implica, a la vez que fragmentan y desvirtúan aun más la imagen del médico. En los últimos años se viene dejando de lado la visión del paciente en forma integral y del médico clínico como referente y articulador de la problemática del enfermo. Muchos son los motivos que llevan al profesional de la salud a realizar esto: el compartir responsabilidades o no asumirlas, la falta de tiempo para dedicarle al razonamiento médico frente a un paciente, la sistematización, la falta de conocimientos.

En mi experiencia como especialista en clínica médica, actual jefa de residentes de una institución que cuenta con internación indiferenciada, este gran problema que aqueja a la medicina moderna, en el que es más fácil trasladar la responsabilidad al especialista, tiene que ver con la vorágine en la que actualmente trabaja el médico. "Saber lo que se piensa y pensar lo que se hace". No debemos descuidar la formación de los profesionales en el arte de curar, específicamente del médico, capaz de valorar globalmente al paciente y elaborar un buen plan de estudio y tratamiento. Esto permite una mejora de la relación médico-paciente, con la intervención del especialista cuando realmente corresponde, y aprovechar esta interacción, tanto para brindar calidad de atención al paciente como para el aprendizaje a través del trabajo en conjunto.

**Fernanda Brañas**

Jefa de Residentes de Clínica Médica  
Sanatorio Dr. Julio Méndez  
Buenos Aires

1. Medicina para y por Residentes 1(5):12, diciembre 2010. [www.siicsalud.com/residentes](http://www.siicsalud.com/residentes).

## Hepatotoxicidad

*Sr. Editor:*

He leído con atención el artículo *El consumo de hierbas medicinales como causa de hepatotoxicidad*, publicado en Salud(i)Ciencia 17:8, el cual me resultó sumamente interesante dada la gran difusión del consumo de estas sustancias en la población general. La hepatotoxicidad que se asocia con el consumo de hierbas medicinales es un fenómeno cada vez más frecuente. La percepción actual de que la medicina tradicional puede vincularse con efectos tóxicos ha llevado a que muchas personas recurran a este tipo de sustancias por considerarlas sanas, naturales y, por lo tanto, inocuas. Sin embargo, las hierbas medicinales, a diferencia de lo que sucede con los fármacos convencionales, no son sometidas a controles por parte de las autoridades sanitarias y, en muchos casos, es imposible conocer su composición exacta, la pureza de sus componentes y el grado de contaminación con otras sustancias, las hierbas medicinales son de venta libre y su administración no suele estar controlada. La mayoría de estas hierbas son utilizadas para bajar de peso, como sedativos, antiinflamatorios, energizantes, o para combatir el estrés o la celulitis. Ejemplos de estas sustancias son el Herbalife®, algunas hierbas medicinales chinas, la centella asiática y la uña de gato. Es de fundamental importancia que las autoridades competentes incrementen sus controles sobre estas sustancias, además de elevar los esfuerzos para concientizar tanto a la comunidad médica como a la población general acerca de este fenómeno.

**Sabrina Ais**

Médica, especialista en oftalmología  
Buenos Aires, Argentina

## Control glucémico

*Sr. Editor:*

Me resultó muy interesante el artículo *La Hipoglucemia Grave es más Frecuente en las Personas con Menor Nivel de Alerta para esta Complicación\**, y le escribo para hacerle llegar este comentario.

La hipoglucemia constituye un síndrome secundario a una amplia variedad de entidades nosológicas. En la población no diabética es un trastorno infrecuente, mientras que en diabéticos, las alteraciones de la contrarregulación favorecen su aparición, particularmente en individuos tratados con insulina (según *Diabetes Control and Complications Trial* [DCCT]), la incidencia de hipoglucemia grave se triplicó en pacientes sometidos a insulino terapia intensificada, en comparación con aquellos con tratamiento convencional).<sup>1</sup> Al considerar al control glucémico como una meta de tratamiento, la hipoglucemia es el principal limitante en la diabetes tipo 1.

Cuando se percibe la probable presencia de hipoglucemia (alrededor de 54 mg/dl

de glucemia en individuos normales), ya se han iniciado modificaciones humorales (descenso de la secreción de insulina y aumento de los niveles de glucagón, adrenalina, cortisol y somatotrofina), y han aparecido síntomas neurogénicos (de alerta) y neuroglucopénicos. Estos umbrales se modifican tanto en individuos con hipoglucemias frecuentes—en los cuales se desencadenan ante niveles menores de glucemia—, como con un mal control metabólico, elevándose las cifras a las que se presentan respuestas de contrarregulación.

Bajo el término Síndrome de falla autonómica asociada con la hipoglucemia se agrupan el defecto de la contrarregulación glucémica, la elevación de los umbrales para la activación de la contrarregulación y el síndrome de hipoglucemia no percibida. Este último está representado por la pérdida, la alteración intensa de los síntomas de alerta durante la hipoglucémica, o ambos, lo cual incrementa en alrededor de 7 veces el riesgo de sufrir hipoglucemias graves.<sup>2</sup> Esta situación es más frecuente mientras más prolongada es la evolución de la diabetes. En el DCCT, un tercio de las hipoglucemias no fueron precedidas por síntomas de alerta.

Durante un episodio de hipoglucemia se pueden producir trastornos neurológicos y cardiovasculares que pueden determinar alteraciones de la personalidad y de la conducta, convulsiones, déficits neurológicos focales, coma, hipertensión arterial intensa, taquiarritmias graves, etc. Aunque es difícil de precisar la frecuencia de fallecimientos por hipoglucemia, se estima que el 4% de los diabéticos bajo tratamiento insulínico mueren debido a hipoglucemias graves.

Choudhary P. y col.<sup>3</sup> señalan que el monitoreo continuo de la glucemia no parece ser un método apropiado para la identificación de un menor nivel de alerta a la hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1. Es en este grupo de individuos, especialmente ante procesos patológicos prolongados o ante la dificultad de lograr un adecuado control metabólico, en el que se deben extremar las medidas de prevención de esta importante complicación aguda.

**Pablo Ferrada**

Médico Residente, Endocrinología  
Servicio de Enfermedades Endocrino-Metabólicas  
Hospital Central de Mendoza  
Mendoza, Argentina

\*Medicina para y por Residentes 1(4):10, septiembre 2010.

## Bibliografía:

1. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1999. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 22(Suppl. 1):24-26, 1999.
2. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 17:697-703, 1994.
3. Choudhary P, Geddes J, Freeman JV, Emery CJ, Heller SR, Frier BM. Frequency of biochemical hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes with and without impaired awareness of hypoglycaemia: no identifiable differences using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 27(6):666-672, 2010.

## Instrucciones para los autores

### 1. Extensión

#### Artículos Originales y Revisiones

Presente su artículo en dos versiones u opte por una sola versión (\*):

1) Versión larga que será publicada en [www.sicisalud.com/](http://www.sicisalud.com/) (ISSN 1667-9008).

El límite de extensión del texto será de 5 000 palabras.  
2) Versión breve que 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 2 500 a 3 000 palabras.

Incluya el número total de palabras que contiene su trabajo al comienzo del cuerpo del texto.

Si desea adjudicarle 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 requieren.**

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) adhiere a los tratados internacionales de aceptación de manuscritos y, como regla, está indicado el envío del *abstract* por parte del autor. Por otra parte, la publicación de una versión en inglés del resumen de su trabajo le permitirá que éste sea indizado en ese idioma por las bases de datos que catalogan Salud(i)Ciencia, lo cual le traerá aparejada una mayor difusión en el mundo angloparlante.

**6. Título abreviado para cabeza de página (Optativo)**  
Mencione el tema principal que aborda su artículo en no más de 10 palabras.

#### 7. Especialidades

Mencione la especialidad principal y las especialidades relacionadas con su artículo.

#### 8. Esencia

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 Ciências da Saúde* (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH).

No se admiten siglas en el título y, en lo posible, deben evitarse en el resumen. En el texto se utilizará la menor cantidad de siglas posible. La definición completa de la sigla deberá anteponerse a su primer uso en el texto, con la excepción de las unidades de medida estándar.

Lista Alfabética de Siglas. Si las siglas son poco usuales o novedosas deberá incluir una lista alfabética y su respectiva definición.

#### 10. Citas bibliográficas

Las referencias deben enumerarse en forma consecutiva de acuerdo con la cita en el texto y citadas como superíndices. Las referencias deben ser citadas todas al final del artículo según el estilo Vancouver.

1- Orden. Tipo de referencia: autores, título del artículo, abreviatura del título de la publicación, año, volumen, páginas.

2- Los apellidos y las iniciales de los autores irán completos. Incluya todos si son seis autores. Si son más de seis, incluya tres autores seguidos por la abreviatura "y col...".

3- Las abreviaturas de las revistas médicas deben escribirse de acuerdo con el *Index Medicus* ([www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)) y las normas de Vancouver.

4- Trabajos no publicados, trabajos en preparación y comunicaciones personales no deben ser usados como referencias pero pueden mencionarse en el texto.

5- Pueden utilizarse artículos en prensa, artículos edita-

dos en libros y resúmenes presentados en congresos.

Si las referencias conectan a un sitio web, SIIC puede incluir un hipervínculo (*link*), siempre y cuando el autor tenga la autorización correspondiente.

#### 11. Análisis estadístico

Al describir los análisis estadísticos efectuados, los autores deberán informar claramente cuáles métodos se usaron para evaluar datos específicos. Cuando los datos se presenten en forma de tabla, las pruebas estadísticas usadas para evaluar los datos deberán indicarse con una nota al pie para cada prueba usada. Especifique cuáles programas estadísticos usó.

#### 12. Drogas

Identifique por su nombre genérico las drogas y compuestos químicos, naturales o sintéticos, utilizados. Evite la mención de marcas y nombres comerciales. Redacte esta terminología de acuerdo con *Descritores de Ciências da Saúde* (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH).

#### 13. Ilustraciones, figuras y tablas

Puede incluir hasta dos tablas y hasta cuatro figuras o ilustraciones en color o blanco y negro.

**Epígrafes de las figuras y tablas:** Enumere los epígrafes de las figuras y tablas y colóquelos al final del texto.

Facilite todo tipo de información que permita la interpretación clara de las figuras.

El autor solicitará personalmente la debida autorización para utilizar figuras, tablas o datos previamente publicados en otra fuente.

Envíe las ilustraciones, tablas y figuras en documentos separados del que contiene el texto.

**Costo de reproducción a color de ilustraciones, figuras o tablas.**

Quedará a cargo del autor el costo de publicación de las ilustraciones, figuras o tablas a color tanto para la reproducción on-line como impresa.

Por favor, contáctese con Soporte Editorial ([www.sicisalud.com/main/expertos\\_inquietudes.php?idi=Cas](http://www.sicisalud.com/main/expertos_inquietudes.php?idi=Cas))

**Las reproducciones en blanco y negro serán sin costo.**

#### 14. Autoevaluación

Realice una evaluación para los lectores en la modalidad de respuestas múltiples ("*multiple choice*"), es decir que conste de un enunciado y cuatro opciones de respuesta; deberá indicar la respuesta correcta y agregar una breve fundamentación de ella.

#### 15. Pautas éticas

El trabajo debe confeccionarse según las pautas éticas, que incluyen el consentimiento informado del paciente, si fuera necesario. No debe publicarse información identificatoria (nombres de pacientes, iniciales, número de historia clínica, etc.), a menos que sea esencial para los objetivos científicos del trabajo y el paciente de su consentimiento informado para su publicación. El consentimiento informado implica que el paciente identificable pueda ver el artículo a ser publicado. En caso de disponer de consentimiento informado, este debe de incluirse en el artículo. Vea el **Formulario de Consentimiento Informado** en [www.sicisalud.com/inst-castellano/etica.htm](http://www.sicisalud.com/inst-castellano/etica.htm)  
Cuando se informe sobre experimentos realizados en seres humanos, los autores deben indicar si estos procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo a los estándares éticos de experimentación en seres humanos de la Declaración de Helsinki y los organismos nacionales o institucionales apropiados. Cuando se informe sobre experimentos en animales, los autores deben indicar si se han seguido los estándares de los organismos nacionales o institucionales para el uso de animales de laboratorio. Vea el **Formulario sobre Tratamiento Ético de Seres Humanos y Animales** en [www.sicisalud.com/inst-castellano/etica.htm](http://www.sicisalud.com/inst-castellano/etica.htm)

#### 16. Reconocimiento

Antes de las referencias puede incluir, si lo desea, un agradecimiento hacia quienes patrocinaron o participaron en la preparación del trabajo.

#### 17. Declaración de conflictos de interés

Declare si existen o no conflictos de interés, de acuerdo con las normas de estilo de Vancouver ("*Requisitos Uniformes de los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas*"; (<http://www.icmje.org/>)

Vea el **Formulario de la Declaración de Conflictos de Interés** en [www.sicisalud.com/inst-castellano/conflictodeintereses.htm](http://www.sicisalud.com/inst-castellano/conflictodeintereses.htm)

#### 18. Formulario para la presentación del artículo

\* Para acceder al formulario ingrese a [www.sicisalud.com/formcas.doc](http://www.sicisalud.com/formcas.doc)

\* Ábralo, complete los campos que allí se mencionan y envíelo siguiendo las instrucciones

\* Recuerde citar correctamente los datos de otros trabajos de su autoría (título del trabajo, nombre completo de la publicación, año, volumen, páginas)

\* Mencione el nombre, dirección completa, correo electrónico, número de teléfono y fax del autor que recibirá la correspondencia relacionada con el artículo.

#### 19. Fotografía personal

Envíenos su fotografía personal en un archivo adjunto, de la siguiente forma: digitalizada en 300 dpi ("*dots per inch*") en archivo JPG (foto.jpg), o en papel fotográfico, de 4 x 4 cm o mayor.

**20. Software requerido para el texto y el material ilustrativo**

\* Presente su artículo en formato Word.

\* Las tablas deberán confeccionarse en archivos Word o archivos Excel.

\* Presente las figuras, ilustraciones y fotografías en archivos con extensión jpg en 300 dpi o en papel fotográfico con buena definición o en ambos soportes.

\* Envíe las imágenes y diapositivas en 300 dpi de resolución, sin exceder los 15 cm de ancho, o en papel fotográfico con buena definición o en ambos.

Recuerde que si lo desea puede comprimir sus archivos mediante WinZIP u otro software apropiado.

#### 21. Envío por correo electrónico

Remita su colaboración completa en archivos adjuntos separados a: [expertos.sic@sicisalud.com](mailto:expertos.sic@sicisalud.com)

1. Carta de presentación

2. Artículo completo. Versiones larga y corta. O una si optó por una única versión. (Punto 1)

3. Fotografía del autor principal.

4. Ilustraciones figuras o tablas (Punto 13)

5. Recuerde completar paralelamente el Formulario para la presentación del artículo (Punto 18)

#### 22. Envío postal del artículo (Optativo)

1. Carta de presentación.

2. Artículo impreso en papel. Versiones larga y corta. O una si optó por una única versión. (Punto 1)

3. Formulario para la presentación del artículo impreso y completo.

4. Fotografía del autor principal.

5. Tablas, ilustraciones o figuras.

6. Disquete o CD con toda la información precedente (archivo Word de las versiones de su artículo, del formulario de datos, archivos de todo el material ilustrativo empleado y archivo de la carta de presentación).

7. Si lo desea puede incluir el logo de la institución en la que se desempeña e información adicional.

8. Si desea enviar información adicional (por ej.: lista de otras publicaciones suyas, curriculum vitae) puede agregarla en otro documento Word.

#### 23. Direcciones de envío postal

Los manuscritos serán enviados a:

Expertos Invitados - Departamento de Relaciones Científicas

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Casilla de Correo 2568 (C1000WAZ) - Correo Central

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Si opta por un servicio privado de correo postal envíe su trabajo a la siguiente dirección:

Expertos Invitados - Departamento de Relaciones Científicas

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Avda. Belgrano 430 - Piso 9 - (C1092AAR)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

#### 24. Revisión Científica

##### Revisión Interna

El Departamento Editorial y la Dirección Científica de SIIC realizan una evaluación inicial de los manuscritos. Aquellos artículos que reúnen los criterios requeridos (interés e importancia del tema, uso del método científico, adecuada presentación y pertinencia) y están acompañados por la documentación apropiada pasan a la etapa de revisión científica externa.

##### Revisión Externa

Todos los manuscritos atraviesan una revisión científica externa (*peer review*) donde se evalúa su relevancia clínica, exactitud técnica, rigor metodológico, claridad y objetividad. Los revisores provienen de ambiente académico y no reciben compensación por su tarea.

Los autores pueden facilitar el proceso de revisión proveyendo los nombres y direcciones de contacto de hasta tres revisores apropiados en el entendimiento que el editor no queda comprometido por dicha nominación. Esto es particularmente útil en aquellas áreas de investigación poco conocidas.

La decisión concerniente a la aceptación, revisión o rechazo de un manuscrito es comunicada al autor por escrito.

Todos los manuscritos presentados a SIIC para su publicación están sujetos a revisión científica externa (*peer review*).

Cuando el *Comité de Supervisión Científica* de SIIC acepta el artículo para su publicación, se le requerirá al autor el envío de la *Certificación de Autoría y la Cesión de Derechos*.

Vea el **Formulario de Certificación de Autoría y la Cesión de Derechos** en

[www.sicisalud.com/inst-castellano/certificaciondeautoriah.htm](http://www.sicisalud.com/inst-castellano/certificaciondeautoriah.htm)

#### 25. Notificación de Aceptación

Cuando el *Comité de Supervisión Científica* de SIIC acepta el artículo para su publicación, se le requerirá al autor el envío de la *Certificación de Autoría y la Cesión de Derechos*.

Vea el **Formulario de Certificación de Autoría y la Cesión de Derechos** en [www.sicisalud.com/inst-castellano/certificaciondeautoriah.htm](http://www.sicisalud.com/inst-castellano/certificaciondeautoriah.htm)

El material continúa los siguientes pasos del proceso editorial.

Los manuscritos que no cumplan con las presentes Instrucciones serán devueltos al autor para que los revise según se le indique. Cuando el proceso editorial está terminado y el artículo tiene programada su publicación en [www.sicisalud.com/](http://www.sicisalud.com/), el autor recibirá la comunicación pertinente.

El autor podrá usar su material en otras publicaciones, siempre y cuando:

\* Solicite permiso escrito de SIIC informando el destino de la nueva publicación.

\* SIIC sea mencionada como sitio original de publicación.

\* Y únicamente luego de su publicación en SIIC.

## **26. Publicación impresa de la versión corta (de 2500 a 3000 palabras) del trabajo**

SIIC le enviará el ejemplar que incluya su artículo tan pronto sea publicado. Recibirá por correo postal un ejemplar de la colección que contiene su artículo, así podrá disponer de una versión escrita original de la totalidad del ejemplar. Le rogamos tener en cuenta la diferencia existente entre los tiempos de publicación virtuales e impresos: SIIC publica en Internet artículos originales diariamente, en tanto que sus publicaciones impresas alcanzan una frecuencia mensual o bimestral.

## **Informes Breves**

Los *informes breves* son manuscritos de menor extensión, no estructurados en secciones aunque mantienen el orden habitual de introducción, materiales y métodos, resultados y conclusiones. Lea el contenido de cada punto de las Instrucciones que son comunes a un Informe Breve.

La extensión del texto tendrá un mínimo de 1 200 palabras y un máximo de 2 500, sin contar el resumen, las referencias, las tablas ni las ilustraciones. Si desea ampliar esta extensión, por favor solicítelo. Indique el número total de palabras al principio del texto.

Los idiomas aceptados son el español y el portugués.

Podrán participar hasta cuatro autores (Punto 3).

Se acompañará con una Carta de Presentación (Punto 4).

Deberá incluirse un resumen no estructurado en alrededor de 100 palabras. Traduzca el resumen al inglés (Punto 5).

Agregue la especialidad principal y las relacionadas con su artículo (Punto 7).

Incluya hasta tres palabras clave (Punto 9).

Agregue hasta 15 citas bibliográficas (Punto 10).

Podrá contener hasta tres tablas, gráficos o fotografías

(Punto 13) enviadas en archivos con extensión jpg digitalizadas a 300 dpi. Vea las recomendaciones del Punto 20.

Acompañe su artículo con un formulario de presentación

(Punto 18). Para acceder al Formulario pulse <http://www.siicsalud.com/formcas.doc>

Envíe su Informe Breve por correo electrónico (Punto 21)

indicando "Informe Breve" en el asunto o "Subject"

indicando "Informe Breve" en el asunto o "Subject"

## **Casos Clínicos**

Los idiomas aceptados son español y portugués.

Podrán participar hasta cuatro autores (Punto 3).

Se acompañarán con una Carta de Presentación (Punto 4).

Tendrán un resumen de 50 palabras.

La extensión del texto tendrá un mínimo de 800 palabras

y un máximo de 1 500, sin contar el resumen, las referencias,

las tablas, ni las ilustraciones.

Indique el número total de palabras al comienzo del texto.

Agregue hasta tres palabras clave.

Vea las recomendaciones de los Puntos 7, 11, 12, 13,

y 15.

Incluya no más de diez citas bibliográficas (Punto 10).

Se admitirán hasta dos figuras o fotografías enviadas

en archivos con extensión jpg digitalizadas a 300 dpi

(Punto 20).

Envíe su Caso Clínico por correo electrónico (Punto 21)

indicando "Caso Clínico" en el asunto o "Subject" y por

correo postal (optativo) (Punto 22).

## **Formulario para la presentación del Caso Clínico**

Para acceder al formulario pulse en [www.siicsalud.com/cformcas.doc](http://www.siicsalud.com/cformcas.doc)

## **Cartas al Editor**

Se aceptarán cartas que contengan comentarios o infor-

mes. Podrán incluirse hasta dos autores.

*Cartas con comentarios sobre trabajos publicados en los*

*dos últimos números de la revista Salud(i)Ciencia.*

\* Las cartas serán cortas y directamente relacionadas con

el artículo en cuestión y deberán ser presentadas dentro

de los 90 días de la publicación del trabajo original.

\* Tendrán un máximo de 400 palabras.

\* Deberán tener hasta cuatro citas bibliográficas, una de

las cuales será el artículo relacionado.

*Cartas científicas con informes sobre una investigación*

*original y novedosa o que contengan un informe de cas-*

*uística reducida*

\* No deberán exceder las 600 palabras.

\* Tendrán hasta seis referencias y podrán incluir una

tabla o figura.

La Dirección Editorial se reservará el derecho de acortar

las cartas o introducir cambios menores de estilo, si fuera

necesario, sin comunicarlo al autor.

Las cartas serán presentadas electrónicamente a Soporte

Editorial indicando "Carta al Editor" en el asunto o "sub-

ject", o enviadas por fax al número 0054-11-4331-3305.

Estas **Instrucciones** se ajustan a los "Requisitos Uniformes

de los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas",

establecidos por el Comité de Editores de Publicaciones

Médicas ([www.icmje.org/](http://www.icmje.org/))

Ante cualquier inquietud, comuníquese a Soporte Editor

ial (expertos.siic@siicsalud.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.siicsalud.com/](http://www.siicsalud.com/) (ISSN 1667-9008).

O limite de extensão do texto será de 5 000 palavras.

2) A segunda versão será editada nas coleções impressas de SIIC: Salud(i)Ciencia (ISSN

1667-8982), Trabalhos Destacados ou as que correspondam.

A extensão da segunda versão será de 1 500 a 3 000 palavras.

Inclua o número total de palavras que seu trabalho contém no começo de cada versão.

Acrescente as palavras-chaves.

Se você optar por escrever uma só versão, esta não deverá superar as 3 000 palavras.

O resumo, as palavras-chaves, as tabelas e as referências bibliográficas não estão incluí-

dos 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 María Hermitte

Diretora do Programa de Educação Médica Continua (PEMC-SIIC)

Sociedad Iberoamericana de Información 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.** Traduzca o resumo e o título do trabalho ao idioma inglês. Isto vai permitir

divulgar seu trabalho entre todos os profissionais que não lêem 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 requeiram.

#### **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 tra-

balho.

#### **9. Palavras-chaves e siglas**

Inclua pelo menos 5 (cinco) palavras-chaves de seu trabalho, em espanhol ou portu-

guês 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).

...

#### **Instruções completas na:**

[www.siicsalud.com/instruccoes\\_sic\\_web.htm](http://www.siicsalud.com/instruccoes_sic_web.htm)

Caso surja qualquer dúvida, comuníque-se com [expertos.siic@siicsalud.com](mailto:expertos.siic@siicsalud.com), ou por

telefone 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## **Guidelines for authors**

### **1. Extension**

#### **Original Articles and Reviews**

Submit your paper in two versions of different length or choose to submit only one (\*):

1. Long version: to be published in SIIC's website [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.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 Span-

ish 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. Authors**

Include 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 María Hermitte**

Diretora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

#### **5. Abstract**

Articles should be accompanied by an abstract written in English.

The abstract should consist of one paragraph of about 200 words. Have in mind that the

abstract is of particular value to editors and users of computer-based literature. Provide

a word count for the abstract.

If your native language is other than English you may include an abstract written in your

vernacular language.

#### **6. Running title (Optional)**

Mention in no more than 10 words the main subject of your article.

#### **7. Specialities (Optional)**

Mention the main specialty and other specialties related to your manuscript.

#### **8. Essence (Optional)**

Provide, in no more than three lines, the essence or succinct conclusion of your article.

#### **9. Key words and abbreviations**

Provide up to 5 (five) key words under which the paper should be indexed. Key words

should be written according to Medical Subject Headings (MeSH).

Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should

precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Alphabetical list of abbreviations. Authors should provide an alphabetical list of the non-

standard abbreviations used and the term they stand for.

#### **10. References**

....

Complete guidelines in:

[www.siicsalud.com/guidelines\\_sic\\_web.htm](http://www.siicsalud.com/guidelines_sic_web.htm)

For further information or inquiries, please contact [exper-tos.siic@siicsalud.com](mailto:exper-tos.siic@siicsalud.com) or call

to telephone number (0054 11) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Habusa renteatrilit dsampe



Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



**IFCC-WorldLab and EuroMedLab Berlin 2011**

Berlín, Alemania  
15 al 19 de mayo de 2011  
info@berlin2011.org  
www.berlin2011.org/  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/09625001



**5º Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Menopausa**

Porto, Portugal  
14 al 15 de octubre de 2011  
secretariado@socportmenopausa.mail.pt  
www.spmenopausa.pt/28/congressos\_nacionais/  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/11216009



**The 1<sup>st</sup> World Congress on Controversies in the Management of Viral Hepatitis (C-Hep)**

Barcelona, España  
19 al 22 de mayo de 2011  
chep@comtecmed.com  
www.comtecmed.com  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/10102900



**19<sup>th</sup> Colloquium Cochrane**

Madrid, España  
19 al 22 de octubre de 2011  
cochrane@cochrane.es  
www.cochrane.es  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/11126000



**1<sup>st</sup> Asia Pacific Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)**

Shanghai, China  
2 al 5 de junio de 2011  
codhyAP@codhy.com  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/11310000



**7<sup>th</sup> 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.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/10531106



**1<sup>st</sup> Joint Congress for Gynecology, Obstetrics and Fertility - Israel-Poland**

Varsovia, Polonia  
10 al 12 de junio de 2011  
sdinenson@paragonconventions.com  
www.paragon-conventions.com/  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/11118113



**The 4<sup>th</sup> International Conference on FIXED combination, in the treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes**

Paris, Francia  
1 al 4 de diciembre de 2011  
fixed2011@fixedcombination.com  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/11118112



**XII Congreso Argentino de Micología**

Posadas, Argentina  
15 al 17 de junio de 2011  
lfrison@fiq.unl.edu.ar  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/11228000



**ISOPT 2011 – International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics**

Viena, Austria  
1 al 4 de diciembre de 2011  
isopt@isopt.net  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/11203015



**The 22<sup>nd</sup> International Congress of the Society of Anesthesiologists**

Tel Aviv, Israel  
13 al 15 de septiembre de 2011  
team7@congress.co.il  
www.ICISA.co.il  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/10518006



**World Congress on Debates and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases (BMJD)**

Barcelona, España  
19 al 22 de enero de 2012  
bmjd@congressmed.com  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/11118000



**14<sup>th</sup> European Burns Association Congress**

La Haya, Países Bajos  
14 de septiembre de 2011  
info@congresscare.com  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/09818002



**Up Close and Personalized, International Congress on Personalized Medicine**

Florenia, Italia  
2 al 5 de febrero de 2012  
ilanab@paragonconventions.com  
www.paragon-conventions.com  
www.siic.salud.com/scripts/detallecongreso.php/11119000

La salud y dolencias de la población también se aprecian en sus expresiones musicales. Entre las iberoamericanas, el tango es reconocido por su indisoluble capacidad para reflejar angustias, dolores y algunas alegrías. Para que los lectores comprendan el por qué de la sección, la iniciamos en su momento con tangos que se valen de recursos médicos para describir situaciones amorosas (Sarampión), familiares (Radiografía), sociales (Higiene de arrabal, Gorda) o estados de ánimo (La percanta esta triste).



### Ojos lindos y mentirosos

Letra y música: Tito Schipa

Te ví, te miré y te amé:  
y todo el fuego de tus labios,  
quemó mi corazón! ...  
Y tu mirada, tan buena y clara,  
al alma mía habló, diciendo cosas  
tan bellas, dulces: oh! qué ilusión! ...

#### Refrán

Ay! Mujercita de nada!  
En el pecho, cosa encierras tú?  
que te ríes cuando lloro yo!  
Y aquellos ojos llenos de pasión,  
tormentadores de mi corazón,  
dime por qué se ríen del amor?

El Amor que ha creado Dios  
para los que quieren de verdad!  
Aquellos ojos mienten  
prometiendo fe:  
engañadores  
malos, y que lindos son! ...



### "La Grippe"

Tango Contagioso

Letra: Antonio Viergol  
Musica: Alfredo Mazzucchi

No me hablés más de la grippe  
No me hablés más de la Grippe  
Porque soy muy aprensivo  
Y ya siento un tip tip tipi tipi tipi  
En el tubo digestivo.  
La limonada Rogé  
La limonada Rogé  
Rápido corro a comprar  
Porque me quiero purgar  
Y me voy luego a acostar para sudar.  
No te acerqués a mi lado, mi china;  
No te acerqués que he tomado quinina;  
Y cada vez, china, que te acercas  
sube el termómetro diez grados más más



### No te hagás curar

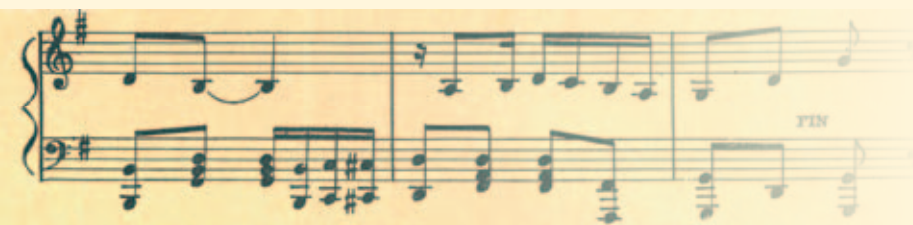
Letra: Eduardo Braña  
Música: J.F. Pérez Rosselli

Tenés miles de proyectos  
pues decís que sos gran coso  
y vendés la piel del oso  
antes de haberlo cazao  
que las pebetas se agolpan  
por ver tu pinta bacana  
cuando junto a la ventana  
del café, tomás cacao

No te hagás curar ...  
con un doctor alienista  
que te recete y asista  
para que puedas sanar.  
No te hagas curar ... y al fin  
notarás que falta poco  
para que te vuelvas loco  
con tu necio berretín.

"Que los ruidos te molestan"  
"Que te cansan las mujeres"  
y "que estás de los placeres  
más lleno que un acoplo"  
"que con cartas amorosas  
tenés llenos dos toneles"  
que el atorro y las milongas  
te tienen envenenao.

No te hagás curar ...  
y a la larga la aspereza  
de la camisa de fuerza  
sobre el cuerpo sentirás.  
No te hagas pronto curar ...  
dejate pasar ... que luego  
verás que es un hormiguero  
el "altillo" de pensar.



Agradecemos la colaboración de la Dra. Mónica Fernández Arhex, quien nos ha proporcionado las partituras originales de estas obras guardadas en el arcón de los recuerdos de su mamá.