

## La combinación de quimioterapia intravenosa e intraperitoneal mejora la supervivencia de las mujeres con cáncer de ovario



Marcel Camm (Marcarambr), «Flores de Dalí», arte digital.

«Las investigaciones actuales apuntan a reducir la toxicidad asociada con la quimioterapia intraperitoneal, sin perder la eficacia e incorporando nuevos abordajes biológicos al tratamiento.»

Lucas Minig, Columnista Experto (especial para SIIC), Madrid, España. Pág. 323

### Revisiones

Resistencia à insulina e hipertensão arterial  
Nereida K. C. Lima, San Pablo, Brasil..... Pág. 314

Utilidad del empleo de antidepressivos en pacientes con depresión bipolar  
Virginio Salvi, Turin, Italia..... Pág. 317

La combinación de quimioterapia intravenosa e intraperitoneal mejora la supervivencia de las mujeres con cáncer de ovario  
Lucas Minig, Madrid, España..... Pág. 323

Revisión acerca de la biología y las funciones inmunológicas de los mastocitos  
María Teresa V. Di Girolamo, La Plata, Argentina..... Pág. 326

### Originales

Enfoque de las causas no orgánicas de dolor abdominal recurrente en niños  
Gösta Alfven, Norrsborg, Suecia..... Pág. 332

Estudio prospectivo observacional de pacientes con formas graves de enfermedad tipo influenza  
Alfredo Sánchez Padrón, Matanzas, Cuba..... Pág. 335

Diagnóstico diferencial de los prolactinomas  
Marco Losa, Milán, Italia..... Pág. 342

Experiencia en el abordaje de pacientes con profilaxis posexposición no ocupacional al VIH  
Norma Porteiro, Buenos Aires, Argentina..... Pág. 346

### Entrevistas

Tratamiento eficaz de la angustia con terapia cognitivo-conductual basada en Internet  
Nickolai Titov, New South Wales, Australia..... Pág. 350

### Papelnet SIIC

Objeciones a la vacuna contra el virus papiloma humano  
Teresita Audisio, Córdoba, Argentina..... Pág. 351

Describen la patogénesis, la epidemiología y el tratamiento de los trastornos óseos en la enfermedad celíaca  
María Luisa Bianchi, Milán, Italia..... Pág. 351

Generalidades y actualización acerca de la estenosis aórtica  
Jorge Allin, Buenos Aires, Argentina..... Pág. 351

Analizan la dependencia funcional y el deterioro cognitivo de pacientes con cáncer terminal atendidos en su domicilio  
Vicente Gimeno Romero, Valencia, España..... Pág. 351

Ventajas de la aplicación de la ecografía como guía para la colocación de accesos vasculares en pediatría  
Matteo Subert, Milán, Italia..... Pág. 351  
Más Papelnet SIIC, pág. 352

### Red Científica Iberoamericana (RedCibe)

La investigación sobre plantas medicinales es una estrategia recurrente en la búsqueda de antimaláricos  
Aymé Fernández-Callenes Valdés, La Habana, Cuba..... Pág. 353

Dispersión de *Triatoma infestans* y otros triatomíneos en el Chaco árido de la Argentina  
Luciana Beatriz Abraham, La Rioja, Argentina..... Pág. 355

Fenómeno droga e periferia urbana desqualificada: contributos a partir da etnografía  
Luis Fernandes, Porto, Portugal..... Pág. 356

Evidencias de la presencia de plomo en efluentes cloacales en el Río de la Plata  
Noemí R. Verréngia Guerrero, Buenos Aires, Argentina..... Pág. 359  
(el índice continúa en la pág. 310)



## 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.siicginecologia.com](http://www.siicginecologia.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.siicginecologia.com](http://www.siicginecologia.com)).

SIIC im Internet ist ein Beispiel für die ständige Entwicklung und Evolution die diese Organisation kennzeichnen.  
Versión en alemán, colaboración:  
Dr. Emilio Schlump  
Columnista Experto SIIC

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

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

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

informação no lugar e momento em que ela se produz.

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

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

Criou obras inovadoras como Trabalhos Destacados, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC 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.siicginecologia.com](http://www.siicginecologia.com)).

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

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

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

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

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

Todos los manuscritos son sometidos a revisión editorial y científica interna preliminar y externa.

La revisión científica externa (*peer review*), delegada en un mínimo de dos especialistas cuyos nombres se mantienen en el anonimato, evalúa la trascendencia científica, exactitud técnica, rigor metodológico, claridad y objetividad de los manuscritos. Los revisores provienen del ambiente académico y no reciben compensación por su tarea.

Los trabajos originales aprobados de la sección *Expertos Invitados* que los autores extranjeros presentan en inglés son traducidos al castellano o portugués por profesionales biomédicos integrantes del cuerpo de traductores especializados de la institución. Estas versiones son sometidas a controles literarios, científicos (internos y externos), lingüísticos y editoriales diversos que aseguran 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.

Los anunciantes 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. 353 - Mario González Chavajay, «Camino a la escuela», óleo sobre tela, 2004; pág. 356 - Harold López Muñoz, «El ritmo de la noche», óleo sobre tela, 2010; pág. 361 - Alexander Izquierdo Plasencia, «Refugio para un pescador», óleo sobre tela, 2006; pág. 380 - Diego Rivera, «Las manos del Dr. Moore», óleo sobre tela, 1940; pág. 382 - Gerardo Aragón, «Jinete», arte digital sobre papel, 2010; pág. 385 - Daniel Caro Gardeazábal, «El último lugar en el mundo», óleo sobre lienzo, 2010; pág. 386 - Vicente Martí Solar, «Visión anatómica 3», arte digital sobre papel, 2010; pág. 398 - Diego Isaías Hernández, «Pérdidas de mercadería por dos perros rabiosos», óleo sobre tela, 2004.

Al finalizar los artículos el lector hallará uno de estos símbolos:



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)

### Descripción administrativa

SIIC publica ocho números por volumen comprendido entre marzo del año en curso y abril del 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.

# Salud*i*Ciencia

órgano oficial de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica  
(SIIC)

Año XVIII, Volumen 18, Número 4 - junio 2011

La revista Salud(i)Ciencia recibe la colaboración permanente de la Fundación SIIC para la promoción de la ciencia y la cultura, que cuenta con el respaldo de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y el acompañamiento oficial de los ministerios nacionales argentinos de Ciencia y Tecnología (Res. N° 266/09), Educación (Res. N° 529SPU) y Salud (Res. N° 1058); gobiernos provinciales, universidades nacionales e instituciones científicas participan en los programas Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) y Actualización Científica sin Exclusiones para Residentes de la Argentina (ACisERA).

Salud(i)Ciencia es indizada por

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



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

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**, Farmacología. Profesor Extraordinario Emérito, Universidad de Buenos Aires (UBA), BA, Arg.
- Dra. Daniela Bordalejo**, Psiquiatría, Medicina Legal. Miembro del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Itzhak Brook**, Pediatría. Profesor de Pediatría, Departamento de Pediatría, Georgetown University School of Medicine, Washington DC, EE.UU.
- Dr. Oscar Bruno**, Endocrinología. Profesor Titular Consulto de Medicina, Facultad de Medicina, UBA, Director Científico TD Neuroendocrinología, BA, Arg.
- Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi**, Medicina Interna. Decano de la Facultad de Medicina, UBA, miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, 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**, Obstetricia. 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, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA; Director Científico Colección Temas Maestros (TM) Hepatitis, BA, Arg.
- Prof. Dra. Perla David Gálvez**, Pediatría. Profesora Asociada 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**, Farmacología, Medicina Farmacéutica. Miembro de la Comisión Directiva de SAMEFA, BA, Arg.
- Dr. Prof. Dr. Raúl A. De Los Santos**, Clínica Médica. Director Profesor Consulto, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dr. Ricardo del Olmo**, Neumonología. Director Científico TD Medicina Respiratoria, BA, Arg.
- 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**, Pediatría. 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; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dr. Roberto Elizalde**, Ginecología. Vicepresidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires; Director Científico TD Obstetricia y Ginecología, BA, Arg.
- Prof. Dr. Miguel Falasco**, Clínica Médica. Vicepresidente de la Asociación Médica Argentina; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Prof. Dr. Germán Falke**, Pediatría. Profesor Consulto, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Andrés J. Ferreri**, Oncología. Departamento de Radioquimioterapia, San Raffaele H Scientific Institute, Milán, Italia.
- Dr. Juan Gagliardi**, Cardiología. Coordinador de Unidad Coronaria de la Clínica del Sol; Director Científico TD Factores de Riesgo, BA, Arg.
- Dr. J. G. de la Garza Salazar**, Oncohematología. Ex Presidente del Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México.
- Dra. Estela Raquel Giménez**, Toxicología Clínica, Farmacovigilancia. Presidenta Honoraria de Sociedad Argentina de Farmacovigilancia, Ex Subdirectora de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); Profesora Titular (1987-1997) de la 1ª Cátedra de Toxicología, Profesora Consulta, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dra. Rosália Gouveia Filizola**, Endocrinología. Profesora Adjunta IV de Endocrinología, Hospital Universitário Lauro Wanderley. Universidad Federal da Paraíba UFPB, Joao Pessoa, Brasil.
- Prof. Dr. Alcides Greca**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 1ª Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dra. Liliana Grinfeld**, Cardiología. Ex Presidente y actual miembro de la Fundación Cardiológica Argentina, Jefe del Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Instituto del Corazón, Hospital Italiano; Consultora Honoraria Fundación Favaloro; Vicepresidente de Centro, Sudamérica y México de la Cleveland Clinic Foundation, EE.UU.
- Prof. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell**, Cirugía. Cirujano General, Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Alfredo Hirschon Prado**, Cardiología. Rosario; Director Ejecutivo TD Cardiología, BA, Arg.
- Dr. Rafael Hurtado**, Hematología. Hematólogo titular, Director General Hematología-Oncología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.
- Dr. Mark R. Hutchinson**, Medicina del Deporte, Cirugía Ortopédica. Director del Servicio de Medicina del Deporte, Universidad de Illinois, Department of Orthopaedics, Chicago, EE.UU.
- Prof. Dr. Roberto Iérmoli**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 4ª Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Prof. Dr. León Jaimovich**, Dermatología. Maestro de la Dermatología, Ex Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología UBA, BA, Arg.
- Dr. Gary T. C. Ko**, Endocrinología. Director del Centro Endocrinológico y de Diabetes, Departamento de Medicina, Nethersole Hospital, Tai Po, NT, Hong Kong, China.
- Dra. Vera Koch**, Pediatría. 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. Largaía**, Pediatría. Jefe de División Neonatología del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, BA, Arg.
- Dr. Oscar Levalle**, Endocrinología. Jefe del Servicio de Endocrinología, Area de Investigación del Comité Docencia e Investigación, Hospital Durand; Director de la Carrera de Endocrinología, Facultad de Medicina, UBA; Director Científico Claves de Endocrinología, BA, Arg.
- Dr. Daniel Lewi**, Oncología. Servicio de Oncología, Hospital General de Agudos Dr. J. A. Fernández; Director Científico TD Oncología, BA, Arg.

**Prof. Dr. Antonio Lorusso**, Ginecología. Director de la Escuela de Obstetricia y Ginecología de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, BA, Arg.

**Dr. Zulema Man**, Osteoporosis y Osteopatías Médicas. Directora Médica Centro Tiempo; Ex Presidente Sociedad Argentina de Osteoporosis; Directora de Cursos de Postgrado en Osteología, Universidad Favaloro; Directora Científica TD Osteoporosis y Osteopatías Médicas, BA, Arg.

**Prof. Dr. Néstor P. Marchant**, Psiquiatría. Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras, BA, Arg.

**Prof. Dr. Olindo Martino**, Infectología, Medicina Tropical. Ex Profesor Titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA. Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.

**Dr. Jorge Máspero**, Neumonología. Ex Presidente Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica; Director Científico TM Asma, BA, Arg.

**Dr. Carlos Mautalén**, Endocrinología y Osteopatías Médicas. Médico Consultor del Servicio de Osteopatías Médicas, Departamento de Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg.

†**Dr. Pablo Masure**, Gastroenterología. Director Honorario de la Revista Acta Gastroenterológica Latinoamericana, Sociedad Argentina de Gastroenterología, BA, Arg.

**Dr. Marcelo Melero**, Clínica Médica. Profesor Titular de Medicina Interna, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, 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, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

**Prof. Dr. José Milei**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 6ª Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.

**Dr. Alberto Monchablón Espinoza**, Psiquiatría. Director Médico, Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano; Profesor Regular Adjunto del Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA; Director Científico TD Salud Mental, BA, Arg.

**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; Directora Científica Claves de Psiquiatría, BA, Arg.

**Prof. Dr. Roberto Nicholson**, Ginecología, Medicina de la Reproducción, Fertilidad y Esterilidad. Fundación E. Nicholson, Prof. Emérito UBA; Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva, miembro de la Sociedad Argentina de Ginecología Endocrinológica y Reproductiva; miembro de la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción, BA, Arg.

**Dr. Yasushi Obase**, Dermatología y Alergia. 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. Profesor Titular de Neumonología, Universidad del Salvador, BA, Arg.

**Prof. Dr. Omar J. Palmieri**, Infectología. Profesor Titular Consulto de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

**Dr. Rodolfo Sergio Pasqualini**, Ginecología. Fundador y Director Médico del Instituto Médico Halitus, BA, Arg.

†**Dr. Santiago Pavlovsky**, Hematología. Miembro asesor desde 2002 del International Network for Cancer Treatment and Research, Bruselas, Bélgica; Director Científico de Fundación Argentina contra la Leucemia, BA, Arg.

**Dr. Eduardo Pro**, Medicina Interna. Tecnología Educativa, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.

**Prof. Dra. María Esther Río**, Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, BA, Arg.

**Dr. Dina E. E. Rizk**, Obstetricia y Ginecología. 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**, Pediatría. Secretario Académico, Profesor Titular y Director del Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, UBA; Coordinador de la Unidad Docente Académica (UDA) del Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan; Director Científico TD Pediatría, BA, Arg.

**Dr. Gonzalo Rubio**, Oncología. Médico, Servicio de Oncología, Hospital Británico, 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. Docente Adscripta, Cátedra Obstetricia, UBA; Profesora Adjunta Universidad Favaloro, Médica tocoginecóloga de planta, Servicio de Obstetricia, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano; Directora Científica TD Obstetricia y Ginecología, BA, Arg.

**Prof. Dra. Elsa Segura**, Epidemiología. Instituto Fatala Chaben, Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas, BA, Arg.

**Dra. Sunita Sharma**, Farmacología. Lecturer in Pharmacology Department, Indira Gandhi Government Medical College & Mayo Hospital, Nagpur, India.

**Dr. Fernando Silberman**, Ortopedia y Traumatología. Profesor Emérito de la Cátedra Ortopedia y Traumatología, Facultad de Medicina, UBA; Ex Presidente (1991) Asociación Argentina de Ortopedia y Traumatología, BA, Arg.

**Prof. Dr. Norberto Terragno**, Farmacología. Prof. Titular Consulto, Director Unidad de Farmacología Clínica, II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

**Dra. Virginia Torres Schall**, Psicología. 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**, Obstetricia. Especialista en Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro Médico de la Universidad Soroka, Beer-Sheva, Israel.

**Prof. Dr. Roberto Tozzini**, Ginecología. Jefe de Servicio Hospital Provincial del Centenario; Profesor Honorario, Facultad de Medicina de Rosario, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.

**Dr. Marcelo Trivi**, Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología Clínica, Instituto Cardiovascular de BA; Director Científico TD Cardiología, BA, Arg.

**Dr. Ing. Máximo Valentinuzzi**, Fisiología Biofísica-Bioingeniería. Departamento de Bioingeniería del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Arg.

**Dr. José Vázquez**, Urología. Especialista Consultor en Urología, Médico de Planta y Jefe del área Andrología, División Urología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; Director Científico TD Urología, BA, Arg.

**Dr. Juan Carlos Vergottini**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 2ª Cátedra de Medicina Interna, Hospital San Roque, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.

**Dr. Eduardo Vega**, Osteopatías Médicas. Centro de Osteopatías Médicas de BA, BA, Arg.

**Prof. Dr. Alberto M. Woscoff**, Dermatología. Ex 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.

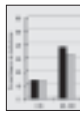
**Dr. Ezio Zuffardi**, Cardiología. Fundación Favaloro, BA, Arg.

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).

## Nuestras Novedades

### Expertos invitados

#### ■ Revisiones



#### Resistência à insulina e hipertensão arterial

Recentemente, evidenciamos que cerca de 50% dos pacientes com hipertensão primária são resistentes à insulina, tanto tratados como não tratados.

#### Utilidad del empleo de antidepresivos en pacientes con depresión bipolar

La ausencia de tratamiento concomitante con estabilizadores del estado de ánimo y el tratamiento con antidepresivos tricíclicos son factores de riesgo de viraje hipomaniaco o maniaco en pacientes con depresión bipolar que reciben tratamiento antidepresivo.

#### La combinación de quimioterapia intravenosa e intraperitoneal mejora la supervivencia en el cáncer de ovario

La combinación de quimioterapia IV/IP administrada luego de una citorreducción quirúrgica óptima mejora significativamente la supervivencia de las mujeres con cáncer epitelial de ovario en estadio III de la clasificación de la FIGO.

#### Revisión acerca de la biología y las funciones inmunológicas de los mastocitos

La función mejor conocida de los mastocitos es la defensa contra infestaciones parasitarias.

#### ■ Originales



#### Enfoque de las causas no orgánicas de dolor abdominal recurrente en niños

El tratamiento psicossomático del dolor recurrente de origen psicossomático aparece como una alternativa alentadora, aunque se requieren estudios aleatorizados y controlados para confirmarlo.

#### Estudio prospectivo observacional de pacientes con formas graves de enfermedad tipo influenza

Estudio prospectivo observacional de pacientes con enfermedad tipo influenza grave en una unidad de cuidados intensivos.

#### Diagnóstico diferencial de los prolactinomas

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

#### Experiencia en el abordaje de pacientes con profilaxis posexposición no ocupacional al VIH

El perfil general de la población que concurrió al hospital en búsqueda de profilaxis para el VIH luego de un accidente no ocupacional estuvo compuesto por individuos de mediana edad, luego de una exposición sexual, con escaso conocimiento de su pareja ocasional, y bajo uso de preservativo.

#### ■ Entrevistas

#### Tratamiento eficaz de la angustia con terapia cognitivo-conductual basada en Internet

La terapia cognitivo-conductual es la intervención psicológica más eficaz para los trastornos de angustia y los síntomas de agorafobia.

#### ■ Papelnet SIIC

#### Objeciones a la vacuna contra el virus papiloma humano

Breve revisión bibliográfica sobre la historia natural del VPH y del comportamiento del sistema inmunitario y otros factores en el desarrollo del cáncer cervical uterino.

Página

312

314

317

323

326

332

335

342

346

350

351

#### Describen la patogénesis, la epidemiología y el tratamiento de los trastornos óseos en la enfermedad celíaca

Las alteraciones óseas y la pérdida de masa ósea se observan con frecuencia en la enfermedad celíaca como consecuencia de la malabsorción intestinal y de la inflamación crónica.

Página

351

#### Generalidades y actualización acerca de la estenosis aórtica

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente en adultos. Se presenta una revisión de la fisiopatología, la clínica, los factores predictivos de evolución, con las novedades sobre el diagnóstico y la terapéutica.

351

#### Analizan la dependencia funcional y el deterioro cognitivo de pacientes con cáncer terminal atendidos en su domicilio

La complejidad asociada con la dependencia física y el deterioro cognitivo no se relaciona con mayor riesgo de reingreso en el hospital de agudos tradicional.

351

#### Ventajas de la aplicación de la ecografía como guía para la colocación de accesos vasculares en pediatría

La guía por ecografía para los accesos vasculares incrementa la seguridad y la eficacia durante el cateterismo venoso de la vena yugular interna en pacientes pediátricos.

351

#### Destacan las probables propiedades terapéuticas de la espirulina

Se presentan los probables efectos beneficiosos del suplemento nutricional con las algas cianofíceas del género Spirulina, en términos de su actividad antialérgica, antitumoral y antiviral.

352

#### Evalúan el impacto de la privación de sueño en los médicos residentes

Existen numerosas pruebas de los efectos deletéreos de la privación de sueño sobre el rendimiento intelectual, las habilidades prácticas, el bienestar personal y la salud de los médicos residentes.

352

#### Analizan la relación del insight en la esquizofrenia con variables afectivas, cognitivas y psicopatológicas

En el insight, el factor psicótico se relaciona con la depresión y la ansiedad, mientras que el factor cognitivo no lo hace.

352

#### Describen un protocolo de toma de decisiones en la unidad de cuidados intensivos neonatales

Valoración del cumplimiento del protocolo de actuación en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Ginecoobstétrico de Guanabacoa, Cuba.

352

#### ■ Red Científica Iberoamericana (RedCIbe)

#### La investigación sobre plantas medicinales es una estrategia recurrente en la búsqueda de antimaláricos

El éxito de la quinina, la artemisina y sus derivados ha demostrado que las plantas medicinales son una fuente de antimaláricos y ha impulsado la estrategia etnofarmacológica para investigar las potencialidades terapéuticas de los componentes químicos de los vegetales.

353

#### Dispersión de *Triatoma infestans* y otros triatomíneos en el Chaco árido de la Argentina

Nuestro estudio comprueba la existencia de dispersión activa de adultos y ninfas de *T. infestans* caminando y confirma la dispersión por vuelo de la especie.

355

#### Fenómeno droga e periferia urbana desqualificada: contributos a partir da etnografía

As formas mais destrutivas de consumos problemáticos de drogas têm vindo a fixar-se (se estabelecerem), desde os anos 80 do século XX, nas zonas urbanas socialmente desqualificadas.

356

#### Evidencias de la presencia de plomo en efluentes cloacales en el Río de la Plata

El análisis de actividad de la enzima ALA-D reactivada constituye una herramienta muy eficaz para evaluar el grado de contaminación por plomo en muestras de sangre de *P. lineatus* (sábalo).

359

	Página		Página
<b>Cambios generados por la interventoría en la calidad higiénico-sanitaria del proyecto «Comedores comunitarios» de Bogotá</b>		<b>Alteraciones genéticas en el gen del receptor de la vitamina D en mujeres con endometriosis y sin ésta</b>	
<i>La esencia de la interventoría está basada en asegurar unos parámetros de calidad establecidos por normas específicas para prevenir brotes de enfermedades transmitidas por alimentos.</i>	362	<i>El trabajo contribuye a resolver la controversia en torno de la fisiopatología de la endometriosis.</i>	373
<b>«La nuestra es una zona endémica de leishmaniasis, bartonelosis y malaria»</b>		<b>Epidemiología del paludismo por <i>Plasmodium malariae</i> en Venezuela</b>	
<i>Parasitosis y enfermedades respiratorias son otros de los trastornos más habituales de Nueva Esperanza, Perú</i>	364	<i>Se analiza de forma descriptiva la incidencia de casos de infección por <i>Plasmodium malariae</i> en Venezuela.</i>	373
<b>Satisfacción laboral y burnout en trabajos poco cualificados de la población inmigrante en España</b>		<b>Sensibilidad diferencial al cadmio en <i>Hyalella curvispina</i> (Amphipoda) e implicancia en estudios de ecotoxicidad</b>	
<i>Este trabajo analiza las condiciones laborales de los inmigrantes en España y su relación con la satisfacción laboral de estos.</i>	366	<i>Muchas actividades humanas como la industria, la minería o la agricultura descargan al medio ambiente numerosas sustancias que resultan perjudiciales para los organismos y para el ser humano.</i>	374
<b>Crónicas de autores</b>		<b>Casos clínicos</b>	
<b>El tungstato de sodio regula el peso corporal y la ingesta a través de la activación de la vía hipotalámica de la leptina</b>		<b>Trombosis venosa profunda bilateral extensa asociada con tuberculosis</b>	
<i>Se describe una posible nueva vía de actuación contra la obesidad y la resistencia a la leptina.</i>	368	<i>Debido a alteraciones reológicas inducidas por la inflamación o por los medicamentos antituberculosos, la tuberculosis pulmonar podría asociarse con trombosis venosa profunda bilateral extensa de miembros inferiores.</i>	376
<b>La interacción entre bacterias patógenas y leucocitos intrauterinos desencadena diferentes vías de señalización molecular que inducen el trabajo de parto</b>		<b>Colegas informan</b>	
<i>La respuesta inflamatoria inducida por diferentes bacterias patógenas puede provocar el trabajo de parto.</i>	368	<b>Cartas a SIIC</b>	
<b>Efecto de un programa de estiramientos activos en jugadoras de fútbol de salón de alto rendimiento</b>		<b>Instrucciones para los autores</b>	
<i>Análisis de la evolución de la flexibilidad antes, durante y después de un programa de ocho semanas de estiramientos activos.</i>	370	<b>Eventos auspiciados por SIIC</b>	
		<b>Salud al margen</b>	

## Table of Contents

<b>Our News</b>	312	<b>Experience with patients seeking post-exposure prophylaxis against HIV after non-occupational accidents</b>	
<b>Revisions</b>		<i>People seeking nPEP tended to be sexually active, middle-aged subjects with poor knowledge of their sexual partner and low condom use, despite the risk.</i>	346
<b>Insulin resistance and arterial hypertension</b>		<b>Interviews</b>	
<i>We recently showed that approximately 50% of both treated and untreated patients with essential hypertension are insulin resistant.</i>	314	<b>Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for anxiety</b>	350
<b>Usefulness of antidepressants in patients with bipolar disorder</b>		<b>SIIC Papelnet</b>	351
<i>Certain antidepressants can be beneficial in the acute treatment of bipolar depression, especially when combined with mood stabilizers.</i>	317	<b>Red Científica Iberoamericana (Ibero-American Scientific Net)</b>	
<b>The combination of intravenous and intraperitoneal chemotherapy improves survival for women ovarian cancer</b>		<b>Research into medicinal plants is a common strategy in the search for antimalarial drugs</b>	353
<i>A combination of IV and IP chemotherapy given after optimal cytoreductive surgery significantly improves survival for women with FIGO stage III epithelial ovarian cancer.</i>	323	<b>Spread of <i>Triatoma infestans</i> and other triatomines in the arid Chaco in Argentina</b>	355
<b>Review of the biology and immunological functions of mast cells</b>		<b>Drugs and deprived urban periphery: ethnography-based contributions</b>	356
<i>Mast cells are best known for their role in host defenses against parasitic infections.</i>	326	<b>Evidence of the presence of lead in sewage in the Rio de la Plata</b>	359
<b>Originals</b>		<b>Changes produced by intervention in hygiene-sanitary quality in Bogotá's "Community Canteens"</b>	362
<b>Focus on non-organic recurrent abdominal pain in children</b>		<b>"Ours is an endemic area for leishmaniasis, bartonellosis and malaria"</b>	364
<i>Presenting the diagnostic criteria for psychosomatic pain. The results are promising, although further studies are recommended.</i>	332	<b>Job satisfaction and burnout in unskilled labour among immigrants in Spain</b>	366
<b>Critically ill patients with influenza-like illness. Clinical study</b>		<b>Authors' chronicles</b>	368
<i>To describe baseline characteristics and clinical complications of influenza like-illness in critically ill patients admitted to an intensive care unit.</i>	335	<b>Case reports</b>	376
<b>Differential diagnosis of prolactinomas</b>		<b>Colleagues inform</b>	380
<i>To distinguish prolactinomas from pseudoprolactinomas is essential, since therapy is entirely different in each case (medical in the former, surgical in the latter).</i>	342	<b>Letters to SIIC</b>	390
		<b>Guidelines for authors</b>	392
		<b>Beyond health</b>	398





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

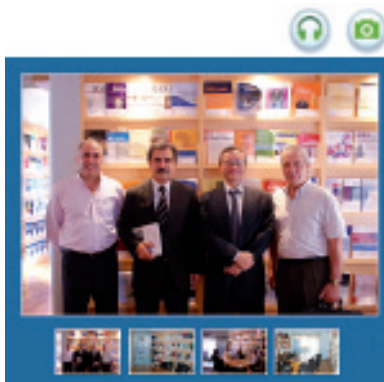
La comunicación de *Nuestras novedades* comenzó en marzo de 2006; las que acontecieron en los 26 años anteriores quedan reflejadas en nuestras obras tangibles y virtuales, a la vista del lector.

## Diseño renovado en siicsalud de la sección de la Red Científica Iberoamericana

La sección de RedCIbe en la web, [www.siicsalud.com/acise\\_viaje/index.php](http://www.siicsalud.com/acise_viaje/index.php), se muestra con un nuevo formato en la presentación multimedia de las notas. Se incorporó un visor multimedia que despliega las imágenes fotográficas en un formato de gran tamaño. De esta manera se pueden recorrer todas las fotos disponibles de manera ágil y muy sencilla.

Para el caso de los videos, se accede también desde el visor multimedia que permite reproducirlos a través de un reproductor moderno y compatible con todos los buscadores de la web.

La combinación de formatos promueve la capacitación especializada del contenido biomédico entre los profesionales de la salud de la región.



Pantalla de siicsalud que reproduce imágenes relacionadas con el tema principal editado por RedCIbe

El **Dr. Miguel A. Pavlovsky**, Director Médico y Científico de la Fundación para combatir la Leucemia (FUNDALEU), asumió la dirección científica de la serie **Temas Maestros de Leucemia**.

El Dr. Pavlovsky es miembro del Comité de Expertos en Hematología, actualmente en proceso de ampliación.

### Nuevo Consejo Editorial

El Consejo Editorial de Clínica Médica se sumó a los 5 organismos consultivos y asesores de SIIC: Consejo Superior (PEMC-SIIC); Comités de Expertos; Columnistas Expertos; Corresponsales Científicos y Consultores. Se conformó especialmente para la obra *Trabajos Distinguidos de Clínica Médica*, con motivo del relanzamiento de la colección en la Argentina. La publicación tiene una tirada de 20 000 ejemplares impresos y se edita con una frecuencia de cuatro ediciones anuales.

Integran el Consejo Editorial de Clínica Médica, que comenzó a renovarse a partir de marzo último, Jorge Bernabó, Alfredo Buzzi, Luis A. Cámara, Luis M. Carnelli, Raúl A. de los Santos, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Carlos Gherardi, Alcides Greca, Roberto Iérmoli, Marcelo Melero, José Milei, Federico M. Pérgola, Eduardo Pro, Juan Carlos Vergottini.

### Salud(i)Ciencia con factor de impacto

Thomson Reuters anunció la publicación de los *Journal Citation Reports* (JCR) correspondientes a 2010 el 28 de junio pp. Estos informes son una de las fuentes mundiales de información sobre las revistas con referato más citadas y, por lo tanto, de donde surgen los nuevos factores de impacto.

Este informe es el mayor en la historia de los JCR e incluye 10 196 revistas, 2 494 editores y 84 países están repre-

sentados. Un número de 1 075 revistas recibió por primera vez su factor de impacto. Salud(i)Ciencia ha sido indizada por *Thomson Reuters* para su célebre *Science Citation Index* en 2007; luego de transcurridos tres años de indización se elabora este primer informe que acaba de ser anunciado.

### Hospitales bonaerenses en ACiSE La provincia de Buenos Aires amplía la distribución



El Ministerio de Salud de la provincia de Buenos Aires amplía la distribución de las revistas *Salud(i)Ciencia* y *Medicina* para y por Residentes para comités de docencia, servicios médicos, jefaturas y bibliotecas de 68 hospitales de las diversas regiones sanitarias de la provincia. Las publicaciones de SIIC son recibidas por las instituciones adheridas al programa ACiSE en Buenos Aires.

### Expansión de ACiSE en la Facultad Nuevo convenio con Medicina de la UBA

La Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y la Fundación SIIC para la promoción de la ciencia y la cultura celebraron un nuevo acuerdo de cooperación científica e institucional

para el desarrollo y profundización, en el ámbito de esta Facultad, del programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACiSE). Participaron en la firma, el Sr. Decano Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi, el Secretario de Extensión Universitaria y Bienestar Estudiantil, Dr. Adrián Gindin y por FSIIC, la Sra. Presidenta Prof. Rosa María Hermitte, el Sr. Director de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), Prof. Rafael Bernal Castro, y la Sra. Coordinadora Administrativa del programa ACiSE, Lic. Natalia Añino.

*El Ministerio de Educación distribuye las publicaciones*

### Todas las universidades públicas recibirán S(i)C vía ACiSE

La Secretaría de Políticas Universitarias del Ministerio de Educación de la Nación resolvió asumir la distribución completa de las publicaciones SIIC/ACiSE dirigidas a universidades y facultades públicas de la Argentina.

Así es como departamentos académicos, bibliotecas, centros de estudiantes, secretarías, institutos y hospitales universitarios de 91 instituciones y centros educativos públicos a nivel nacional se verán directamente beneficiados por la intervención estratégica del Ministerio.

La relación entre el Ministerio de Educación de la Nación y la Fundación SIIC se enmarca en la Resolución N° 529/SPU, por cuanto destaca que «... el programa ACiSE se propone contribuir a la diseminación equitativa del conocimiento científico entre estudiantes y profesionales de la salud que se desempeñen en instituciones públicas del continente...» (FDO. Alberto Dibbern, Secretario de Políticas Universitarias, M.E.N).

### Desarrollo de ACiSE en el Litoral Hospitales de Santa Fe se incorporan al programa

La Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral -coordinadora del programa ACiSE en la región del Litoral- gestionó con éxito la incorporación de los hospitales provinciales José María Cullen, Juan Bernardo Iturraspe y de Niños Orlando Alassia, de la provincia de Santa Fe, a los programas ACiSE y a la Red Científica Iberoamericana.

### Programa Iberoamericano de Becas Actividad en infectología pediátrica

Con motivo del Simposio Internacional Infecciones Respiratorias en Pediatría, la Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica (SADIP), organizadora del evento, otorgó 30 becas a la Fundación SIIC para ser asignadas a los profesionales residentes y concurrentes que se desempeñen en hospitales públicos inscriptos en el programa ACiSE. La actividad se realizó el pasado 5 de mayo en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

# 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

# Resistência à insulina e hipertensão arterial

## *Insulin resistance and arterial hypertension*

Nereida K. da Costa Lima

Professora Doutora do Departamento de Clínica Médica, Clínica Médica Geral e Geriatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, San Pablo, Brasil

### Abstract

*The first syndrome to include insulin resistance (IR), glucose intolerance, hyperinsulinemia, an increase in plasma concentration of triglycerides, a reduction in plasma concentration of HDL (high density lipoprotein) cholesterol, and hypertension, named Syndrome X, was proposed by Gerald M. Reaven, in 1988. Many studies proved that this syndrome is associated to high cardiovascular risk. Recently, we showed that approximately 50% of both treated and untreated patients with essential hypertension are insulin resistant. The hypertensive individuals with RI had higher body mass index, triglyceride concentration, and glucose and insulin levels, with lower HDL. This subset of hypertensive patients is probably at greatest cardiovascular risk. However, the link between IR and arterial hypertension does not occur only in overweight or obese individuals. Untreated, young, slim hypertensive male volunteers, with the same body composition and lipid profile as normotensive controls, had IR and hyperinsulinemia. Several studies showed that RI can predict death and cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors. It is important to learn to control IR, mainly in high cardiovascular risk patients. Lifestyle interventions can reduce IR, although it persists in hypertensive patients when compared to normotensive ones. Maybe more specific dietary interventions should be conducted in this group. The pharmacological approach is one method of treating RI, but prospective studies will be needed to reveal benefits in cardiovascular risk.*

**Key words:** arterial hypertension, insulin resistance, cardiovascular risk



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

### Introdução

É de senso comum (*Es de sentido común*), baseado em vários estudos, que indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresentam maior risco cardiovascular. No entanto (*Sin embargo*), pouco ainda (*aún*) se sabe sobre particularidades de subgrupos de hipertensos quanto à maior ou menor risco. O estudo denominado *Copenhagen Male Study*<sup>1</sup> evidenciou que os hipertensos com os mais baixos níveis de triglicérides e os mais altos de HDL apresentavam risco cardiovascular semelhante ao de indivíduos normotensos com o mesmo perfil de lipídeos.

### Resumo

A primeira síndrome que agregou resistência à insulina (RI), intolerância à glicose, hiperinsulinemia, aumento de triglicérides, redução do 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 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 sólo*) 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 (*persistir*) em pacientes hipertensos, quando comparados aos (cuando 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.

**Palavras chave:** hipertensión arterial, resistencia a la insulina, riesgo cardiovascular

Recepción: 04/10/2010 - Aprobación: 20/12/2010

Primera edición: www.siiisalud.com: 24/06/2011

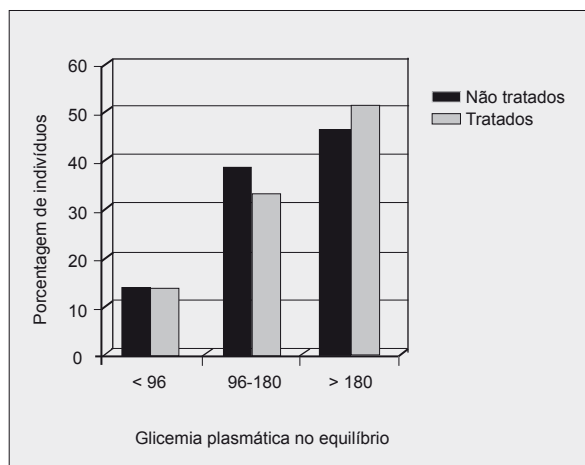
Enviar correspondência a: Nereida K. C. Lima, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, 14048-900, San Pablo, Brasil  
nereida@fmrp.usp.br

Agradecimiento y patrocinio: Ao Professor G. M. Reaven pela oportunidade de aprender com este grande mestre e à CAPES pela Bolsa de Pós-Doutorado (2007-2008).

A associação da HAS com a resistência à insulina (RI) também é muito conhecida. O professor Gerald M. Reaven, em 1988,<sup>2</sup> fez (*hizo*) a primeira proposição de uma síndrome que agregava resistência à insulina, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, aumento de triglicérides, redução do HDL (lipoproteína de alta densidade) e hipertensão, à qual denominou Síndrome X. Esta associação era frequente no mesmo indivíduo e poderia ter uma enorme importância no risco cardiovascular. Reaven considerou que a RI era o fator comum desta síndrome, sendo (*siendo*) todas as outras alterações secundárias à anormalidade de base. Apesar de essa frequente associação ser conhecida há muitos anos (*hace muchos años*), algumas questões ainda não estavam totalmente respondidas, como a porcentagem de indivíduos com RI entre os hipertensos e quais seriam as diferenças entre hipertensos com e sem RI do ponto de vista metabólico e de risco cardiovascular.

Em 2009 publicamos um estudo com indivíduos de meia idade (*mediana edad*) que permitiu o conheci-

mento de que cerca de 50% dos hipertensos não diabéticos avaliados (*evaluados*) eram resistentes à insulina.<sup>3</sup> A captação de glicose mediada pela (*mediada por la*) insulina em uma versão modificada do teste de supressão da insulina foi utilizada para avaliar a RI. Esta versão foi introduzida e validada pelo Professor Reaven e seu grupo de pesquisa (*investigación*).<sup>4</sup> Ainda mais interessante foi verificar que hipertensos tratados e não tratados apresentavam a mesma proporção de RI (Figura 1).



**Figura 1.** Comparação da porcentagem de pacientes com hipertensão não tratada e tratada em três categorias de glicemia plasmática na fase de equilíbrio do teste de supressão da insulina: < 96 mg/dl = mais sensíveis à insulina, 96-180 mg/dl = intermediários; > 180 mg/dl = mais resistentes à insulina ( $p = 0.83$ ). Adaptada da referência 3.

O aspecto da resistência insulínica não é devidamente abordado no tratamento de pacientes com HA, havendo redução dos níveis da pressão arterial, sem, no entanto, haver melhora (*muestran mejoría*) de todo o perfil de risco cardiovascular do paciente. Quando comparamos os hipertensos com e sem RI, pudemos observar que alguns parâmetros eram significativamente diferentes:<sup>5</sup>

1. O Índice de Massa Corpórea era maior no grupo com RI ( $30.5 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$  vs.  $27.9 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ ,  $p < 0.001$ ) corroborando com a hipótese de que a RI seja um fator de ligação entre a obesidade, principalmente centrípeta, e a hipertensão. É sabido que a perda de peso (*pérdida de peso*) aumenta a sensibilidade à insulina e reduz os níveis da pressão arterial.

2. Os valores do colesterol HDL eram menores nos hipertensos com RI ( $43 \pm 12 \text{ mg/dl}$  vs.  $50 \pm 16 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0.002$ ), sendo a prevalência de mulheres com alterações no HDL (< 50 mg/dl) maior neste grupo (63% vs. 31%,  $p = 0.02$ ). Os níveis de triglicérides foram maiores no grupo com RI ( $186 \pm 97 \text{ mg/dl}$  vs.  $115 \pm 71 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0.001$ ), com maior prevalência de valores  $\geq 150 \text{ mg/dl}$  (65% vs. 19%,  $p < 0.001$ ). Estas alterações nos lipídios podem ser explicadas pela RI promover uma alteração na supressão da lipólise pós-prandial, aumentando a liberação de ácidos graxos livres.

3. Aglicemia de jejum (*ayunas*) alterada ( $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ) foi quase duas vezes mais prevalente no grupo com RI (47% vs. 28%,  $p = 0.03$ ) e a insulinemia de jejum apresentou valores mais elevados ( $17 \pm 6 \mu\text{U/ml}$  vs.  $9 \pm 4 \mu\text{U/ml}$ ,  $p < 0.001$ ).

### Obesidade abdominal

A obesidade central ou abdominal é descrita como maior fator determinante da elevação da pressão arterial, do que o ganho periférico (*que el incremento periférico*) de gordura, em ambos os sexos.<sup>5</sup> Disfunção endotelial, com aumento da reatividade vascular, que pode representar a fase inicial da doença (*enfermedad*)

aterosclerótica, apresenta maior associação com a obesidade central do que com o IMC.<sup>6</sup> A obesidade central também aumenta o risco de RI e de dislipidemia. A concentração de gordura em diferentes áreas corpóreas é determinada por fatores genéticos e ambientais.<sup>7</sup> O uso de álcool, tabagismo e precocidade da obesidade na infância parecem estar associados com a obesidade central.<sup>8</sup>

No entanto, a ligação entre a resistência à insulina e a hipertensão arterial não ocorre somente (*ocorre sólo*) em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Verificou-se que indivíduos jovens com hipertensão arterial primária não tratada, com IMC normal, sem obesidade abdominal, apresentavam maior resistência à insulina do que indivíduos normotensos de mesmo IMC, com semelhante composição corporal avaliada pela ressonância magnética, com mesmo número de parentes hipertensos e mesma intensidade e regularidade de atividades físicas.<sup>9</sup> Estudos anteriores já haviam (*ya habían*) demonstrado que há maior prevalência de RI em filhos de hipertensos<sup>10</sup> e que a pré-hipertensão pode ser predita pela presença (*predicha por la presencia*) de hiperinsulinemia.<sup>11</sup> Estes dados (*datos*) colaboram com a hipótese de que a resistência à insulina possa fazer parte (*pueda hacer parte*) da fisiopatologia da hipertensão arterial primária, apesar de não haver uma conclusão definitiva do real papel da RI na gênese da HAS primária.

O mecanismo pelo (*por lo*) qual a RI poderia elevar a pressão arterial ainda não é totalmente compreendido. A hiperinsulinemia secundária poderia elevar a atividade simpática, promovendo vasoconstrição periférica, a qual poderia ser responsável pela elevação da pressão arterial e pelo agravamento (*agravamiento*) da RI, formando um ciclo auto alimentado, sendo difícil saber realmente qual alteração ocorreria primeiro. Também tem sido estudada a participação da sensibilidade ao sal no potencial efeito da RI na elevação da pressão arterial. A hiperinsulinemia, ao ativar o sistema nervoso simpático e reduzir a supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tem um efeito antinatriurético, com maior reabsorção tubular renal de sódio. Fuenmayor e cols. observaram que uma dieta rica em sal aumentava a RI apenas nos indivíduos sensíveis ao sal<sup>12</sup>. No entanto, estudando idosos (*añosos*) predominantemente sensíveis ao sal, pudemos verificar a manutenção da RI após uma dieta acrescida (*sumada*) de 80 mmol de sódio por cerca de três meses, concomitantemente à elevação da pressão arterial verificada pela MAPA.<sup>13</sup>

Um importante subgrupo de hipertensos tem o diagnóstico de Hipertensão do Avental Branco, ou seja, apresentam diagnóstico de HA nas medidas realizadas em consultório, porém (*todavía*), ao serem avaliados pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou pela monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), resultados normais são obtidos (*se obtienen*) ao analisar-se a média de várias medidas em 24 horas (MAPA) ou em vários dias (MRPA). Muito se discute sobre o risco cardiovascular destes indivíduos. Em relação à presença de RI, Hosaka M e cols., estudando japoneses de uma comunidade rural, sem história de diabetes mellitus, verificaram maior RI em hipertensos sustentados e nos indivíduos com Hipertensão do Avental Branco em relação aos normotensos.<sup>14</sup>

Recentemente, um estudo realizado com americanos de origem africana<sup>15</sup> reafirmou o possível papel da RI no risco cardiovascular, independentemente da pressão arterial ou da presença de diabetes. A RI foi associada positivamente com a frequência cardíaca e com a resistência vascular periférica e negativamente com o débito cardíaco

e volume sistólico, mesmo quando as associações foram ajustadas para idade, sexo, dislipidemia, aldosterona plasmática e pressão arterial. Este trabalho ressalta a importância de não se ter um foco exclusivo no efeito da RI na pressão arterial ou na glicemia, pois ela (*ya que ella*) pode estar também envolvida (*involucrada*) diretamente no risco cardiovascular. Outro estudo, acompanhando 2 548 homens japoneses de meia-idade, não diabéticos, por 10 anos, mostrou que maior RI, avaliada pelo HOMA-IR, pode prever subsequentes eventos cardiovasculares.<sup>16</sup> A associação entre RI e risco cardiovascular foi semelhante em voluntários com ou sem HAS, dislipidemia (triglicérides elevados e/ou HDL baixo), obesidade abdominal ou tabagismo atual. Nilsson P. e cols. haviam demonstrado anteriormente que a hiperinsulinemia secundária à RI, medida no tempo 2 horas do teste de tolerância à glicose, predizia morte e doença isquêmica coronariana em homens não diabéticos (*Malmö Preventive Project*).<sup>17</sup>

### Métodos terapêuticos

Como podemos atuar (*actuar*) para diminuir a RI principalmente em pacientes que já apresentam risco cardiovascular elevado como os hipertensos? Esta é ainda uma pergunta sem resposta definitiva. Certamente devemos ampliar nosso foco de metas no tratamento do paciente hipertenso para muito além da redução da pressão arterial, principalmente naqueles com sobrepeso, obesidade ou aumento da circunferência abdominal. Mas ainda faltam estudos que tenham evidenciado (*hayan demostrado*) a melhor forma de atuação (*acción*). Trovato GM e cols. introduzindo um amplo programa de mudanças (*cam-bios*) de estilo de vida para hipertensos em tratamento

farmacológico (todos utilizando inibidor de receptor de angiotensina II, antagonista de canal de cálcio como primeira associação e, eventualmente, beta-bloqueador como segunda) e normotensos com sobrepeso, podem constatar que apesar da perda de peso semelhante obtida ao final de um ano e adesão (*adhesión*) à atividade física, os hipertensos continuaram com maior RI do que normotensos, sugerindo que a RI pode ser realmente uma "marca" da maioria dos portadores de HAS.<sup>18</sup> Discute-se (*Se discute*) a necessidade de que pacientes hipertensos fossem submetidos a intervenções dietéticas mais intensas e dirigidas. Medicações utilizadas para o tratamento da hipertensão arterial apresentam efeitos ainda não conclusivos na RI, muitas vezes neutros,<sup>19</sup> principalmente considerando que a maioria dos pacientes utiliza esquema de tratamento com múltiplas drogas associadas. Intervenções medicamentosas focadas na RI estão sendo estudadas, utilizando-se principalmente a metformina e a pioglitazona,<sup>20-22</sup> inclusive no tratamento da Síndrome do Ovário Policístico, onde a primeira mostrou efeito na redução da RI e diminuição das concentrações de interleucina-6.<sup>23,24</sup> No entanto, não há resultados quanto ao benefício efetivo destas ações na redução do risco cardiovascular e muitos estudos serão necessários até que possamos indicar um tratamento farmacológico ao indivíduo adulto focando (*enfocando*) exclusivamente a redução da RI. Há ainda que se considerar a grande dificuldade em conhecer-se, na prática clínica, quem são os pacientes com RI, uma vez que o método ideal não está definido para esta prática e não há valores de normalidade disponíveis para a maior parte das populações.

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

*La autora no manifiesta conflictos de interés.*

### Bibliografía

1. Jeppesen J, Hein HO, Sudadani P, Gynterberg F. Low triglycerides high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic heart disease. *Arch Int Med* 161:361-366, 2001.
2. Reaven MR. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988.
3. Lima NKC, Abbasi F, Lamendola C, Reaven GM. Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 22:106-111, 2009.
4. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and euglycemic clamp. *Diabetes* 30:387-392, 1981.
5. Blair D, Habicht JP, Sims EA, Sylwester D, Abraham S. Evidence for increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on the risk. *Am J Epidemiol* 119:526-540, 1984.
6. Steiberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97:2601-2610, 1996.
7. Katchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens*, advance online publication 12 August 2010.
8. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 93:S57-S63, 2008.
9. Penesova A, Cizmarova E, Belan V e cols. Insulin resistance in young, lean male subjects

- with essential hypertension. *J Hum Hypertens*, advance online publication 15 July 2010.
10. Yang T, Sun M, Zhou H, Xie X. Alteration of blood glucose, insulin and lipid in the offspring of patients with essential hypertension. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 24:37-40, 1999.
11. Anan F, Masaki T, Ono E e cols. Predictors for prehypertension in patients with impaired glucose tolerance. *Hypertens Res* 31:1913-1920, 2008.
12. Fuenmayor N, Moreira E, Cubeddu LX. Salt sensitivity is associated with insulin resistance in essential hypertension. *Am J Hypertens* 11:397-402, 1998.
13. Lima NKC, Tozetto DGO, Lima LG e cols. Salt and insulin sensitivity after short and prolonged high salt intake in elderly subjects. *Braz J Med Biol Res* 42:738-743, 2009.
14. Hosaka M, Mimura A, Asayama K e cols. Relationship of dysregulation of glucose metabolism with white-coat hypertension: the Ohasama study. *Hypertens Res* 33:937-943, 2010.
15. Kidambi S, Kotchen JM, Krishnaswami S. Cardiovascular correlates of insulin resistance in normotensive and hypertensive African Americans. *Metabolism*, advance online publication 2010.
16. Nakamura K, Sakurai M, Miura K e cols. Homeostasis model assessment of insulin resistance and the risk of cardiovascular events in middle-aged non-diabetic Japanese men. *Diabetologia* 53:1894-1902, 2010.
17. Nilsson P, Nilsson J-A, Hedblad B, Eriksson K-F, Berglund G. Hyperinsulinemia as long-term predictor of death and ischaemic heart disease in nondiabetic men: The Malmö Pre-

- ventive Study. *J Int Med* 253:136-145, 2003.
18. Trovato GM, Pirri C, Martines GF, Tonzuso A, Trovato F, Catalano D. Lifestyle interventions, insulin resistance, and renal artery stiffness in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 32:262-269, 2010.
19. Masajtis-Zagajewska A, Majer J, Nowicki M. Effect of moxonidine and amlodipine on serum YKL-40, plasma lipids and insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensive patients - a randomized, crossover trial. *Hypertens res* 33:348-353, 2010.
20. Schneider F, Vossler S, Franke S, Bar F, Konrad T. Impact of insulin sensitivity treatment with pioglitazone on endothelial function in non-diabetic patients with arterial hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 47:311-320, 2009.
21. Leonhardt W, Pflutzner A, Muller J e cols. Effects of pioglitazone and/or simvastatin on low density lipoprotein subfractions in non-diabetic patients with high cardiovascular risk: A sub-analysis from the PIOSTAT study. *Atherosclerosis* 201:155-162, 2008.
22. Abbasi F, NK Lima, Reaven GM. Relationship between changes in insulin sensitivity and associated cardiovascular disease risk factors in thiazolidinedione-treated, insulin-resistant, nondiabetic individuals: pioglitazone versus rosiglitazone. *Metabolism* 58:373-378, 2009.
23. Luque-Ramirez M, Escobar-Morreale HF. Treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) with metformin ameliorates insulin resistance in parallel with decrease of serum interleukin-6 concentrations. *Horm Metab Res* 42:815-820, 2010.
24. Diamanti-Kandaraki E, Economou F, Palimeri S, Christakou C. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1205:192-198, 2010.

# Utilidad del empleo de antidepresivos en pacientes con depresión bipolar

## *Usefulness of antidepressants in patients with bipolar disorder*



**Virginio Salvi**  
Research Fellow, Psychiatry, Mood and Anxiety Disorders Unit,  
Department of Neuroscience, University of Turin, Turin, Italia

**Giovanni Francesco Asinari**, Médico, University of Turin, Turin, Italia  
**Filippo Bogetto**, Médico, University of Turin, Turin, Italia  
**Giuseppe Maina**, Médico, University of Turin, Turin, Italia

### Abstract

**Background:** The use of antidepressants in bipolar disorder is a matter of debate. Despite the unclear role of these drugs, they are frequently used in clinical practice both as adjuncts to mood stabilizers and in monotherapy. Three years ago, we performed a review of this topic; however, since then, new, relevant research has been published. **Objective:** The aim of the present article is to update the knowledge on the use of antidepressants in bipolar disorder by examining all the relevant literature published after our previous review. **Methods:** In this paper, we analyse all RCTs and open label studies published from August 2007 to April 2010 evaluating: 1. Efficacy data of antidepressants in the treatment of acute bipolar depression 2. Risk of manic switch during antidepressant treatment. 3. Discontinuation of antidepressants after acute antidepressant response. **Results and discussion:** Major findings from this paper can be summarized as follows. First, certain antidepressants can be of benefit in the acute treatment of bipolar depression, especially when combined with mood stabilizers. Secondly, antidepressants are associated with greater rates of switch to manic episode only in some cases: 1. when concomitant mood stabilizers are not prescribed; 2. when tricyclic antidepressants are employed instead of second-generation antidepressants; 3. when (hypo) manic symptoms are even minimally present.

**Key words:** bipolar depression, bipolar disorder, antidepressant, manic switch, antidepressant-induced mania



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

### Resumen

**Introducción:** El empleo de antidepresivos para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar es discutido. A pesar de la falta de claridad respecto del papel de estos agentes, su administración en la práctica clínica es frecuente, ya sea como monoterapia o en combinación con estabilizadores del estado de ánimo. Hace tres años llevamos a cabo una revisión sobre este tema. Sin embargo, desde ese momento se publicó información adicional de importancia. **Objetivo:** Efectuar una actualización sobre el empleo de antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar mediante la evaluación de toda la información relevante publicada luego de nuestra primera revisión. En el presente artículo analizamos todos los estudios aleatorizados y controlados o abiertos publicados desde agosto de 2007 hasta abril de 2010 donde se evaluó: 1) la eficacia de los antidepresivos en caso de depresión bipolar aguda, 2) el riesgo de viraje maniaco durante el tratamiento antidepresivo y 3) la interrupción de los antidepresivos una vez alcanzada la respuesta al tratamiento agudo. **Resultados y discusión:** Los hallazgos principales del presente artículo pueden resumirse de la siguiente manera. En primer lugar, algunos antidepresivos pueden ser beneficiosos para el tratamiento agudo de los pacientes con depresión bipolar, especialmente al ser combinados con estabilizadores del estado de ánimo. En segundo lugar, los antidepresivos se asocian con índices elevados de viraje maniaco solo en algunos casos: 1) cuando no se prescriben estabilizadores del estado de ánimo en forma concomitante, 2) cuando se emplean antidepresivos tricíclicos en lugar de antidepresivos de segunda generación y 3) en presencia de síntomas hipomaníacos, aunque sean leves.

**Palabras clave:** depresión bipolar, trastorno bipolar, antidepresivos, viraje maniaco, manía inducida por antidepresivos

### Introducción

El empleo de antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar es un tema discutido. De acuerdo con las recomendaciones elaboradas por la *American Psychiatric Association*, dicha práctica sólo debería tener lugar en presencia de depresión grave.<sup>1</sup> Sin embargo, según recomendaciones elaboradas más recientemente, la administración de antidepresivos puede tener lugar aun en presencia de depresión moderada.<sup>2,3</sup> El tratamiento a largo

plazo luego de un episodio depresivo no fue esclarecido en forma suficiente. En algunas recomendaciones y consensos se sugiere interrumpir el antidepresivo inmediatamente luego de la remisión de un episodio depresivo mayor.<sup>2,4</sup> En cambio, en otras recomendaciones aplicadas con frecuencia<sup>1,3,5</sup> simplemente no se aborda el problema del tratamiento a largo plazo ante la respuesta satisfactoria a la administración de antidepresivos. A pesar de las contradicciones mencionadas, los antidepresivos son empleados de manera frecuente para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar,<sup>6,7</sup> clásicamente en combinación con estabilizadores del estado de ánimo, aunque también como monoterapia. Por lo tanto, es necesario contar con información que ayude a los profesionales a tomar una decisión terapéutica adecuada.

Hace tres años llevamos a cabo una revisión de la información relevante sobre el empleo de antidepre-

Recepción: 13/8/2010 - Aprobación: 19/1/2011  
Primera edición, [www.siiic.salud.com](http://www.siiic.salud.com): 14/2/2011  
Segunda edición, ampliada y corregida: 5/5/2011

Enviar correspondencia a: Virginio Salvi, University of Turin, Department of Neuroscience, Mood and Anxiety Disorders Unit, Turin, Italia  
[virginiosalvi@gmail.com](mailto:virginiosalvi@gmail.com)

sivos en pacientes con trastorno bipolar. Con dicho fin evaluamos todos los estudios aleatorizados y controlados sobre la eficacia de los antidepresivos para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda y los estudios sobre las consecuencias de la interrupción de los antidepresivos una vez alcanzada la respuesta aguda. Concluimos que, a pesar de la tendencia de algunos investigadores a restar importancia al papel de los antidepresivos, ciertos agentes son eficaces para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.<sup>8</sup>

Durante los años transcurridos desde dicha revisión se publicó información relevante sobre el tema. Por lo tanto, el objetivo del presente artículo es actualizar la información sobre el uso de antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar mediante la evaluación de toda la bibliografía relevante publicada luego de nuestra primera revisión. En el presente trabajo evaluamos todos los estudios aleatorizados y controlados o abiertos publicados desde agosto de 2007 hasta abril de 2010 sobre: 1) la eficacia de los antidepresivos para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar aguda, 2) el riesgo de viraje maniaco durante el tratamiento antidepresivo y 3) la interrupción de los antidepresivos una vez alcanzada la respuesta aguda. Los estudios de interés fueron identificados mediante una búsqueda en la base de datos Medline. Las palabras clave empleadas fueron: *antidepresivo*, *depresión bipolar*, *trastorno bipolar*, *viraje*, *viraje maniaco* y *manía inducida por antidepresivos*. Los criterios de selección de los estudios fueron (1) idioma inglés y (2) publicación en revistas sometidas a revisión externa.

## Eficacia

### Paroxetina

El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) paroxetina fue estudiado con frecuencia. Su eficacia para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar fue confirmada en cuatro estudios aleatorizados y controlados.<sup>9-12</sup> En cambio, en el estudio *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD) no se halló eficacia alguna ante el empleo de paroxetina o bupropión en combinación con estabilizadores del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar que cursaban un episodio depresivo mayor.<sup>13</sup>

Recientemente se llevaron a cabo dos estudios controlados adicionales: en uno se evaluó la monoterapia con paroxetina o quetiapina en pacientes con depresión bipolar y en el otro se evaluó la eficacia de la administración de paroxetina a pacientes tratados con estabilizadores del estado de ánimo que presentaban depresión bipolar.

En el estudio a doble ciego EMBOLDEN II, 740 pacientes con trastorno bipolar (478 con trastorno bipolar tipo I y 262 con trastorno bipolar tipo II) que cursaban un episodio depresivo mayor fueron distribuidos aleatoriamente para recibir 300 mg/día de quetiapina (n = 245), 600 mg/día de quetiapina (n = 247), 20 mg/día de paroxetina (n = 122) o placebo (n = 126) durante 8 semanas. El criterio principal de evaluación fue el cambio del puntaje total en la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) desde el inicio del estudio. El cambio medio del puntaje de la MADRS luego de 8 semanas de tratamiento fue -16.2 ante la administración de 300 mg de quetiapina, -16.3 ante la administración de 600 mg de quetiapina, -13.8 ante el empleo de paroxetina y -12.6 ante el empleo de placebo (p < 0.001 para el tratamiento con ambas dosis de quetiapina frente a placebo; p = 0.313 para el tratamiento con paroxetina frente a placebo). La paroxetina provocó una mejoría significativa del puntaje

de la *Hamilton Anxiety Rating Scale* en comparación con el placebo (p < 0.05). No se observó la misma ventaja al evaluar el puntaje de la MADRS o de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D). Ambas dosis de quetiapina se asociaron con una mejoría superior en comparación con el empleo de paroxetina al evaluar los puntajes de la MADRS y de la HAM-D. Además, el tratamiento con quetiapina (300 o 600 mg/día) fue más efectivo que la administración de placebo en el caso de episodios depresivos agudos en pacientes con trastorno bipolar tipo I o tipo II. Esto no se verificó ante el empleo de paroxetina.<sup>14</sup>

En el segundo estudio, los autores evaluaron la eficacia de la paroxetina en pacientes con depresión bipolar. En la primera fase del estudio, quienes presentaban un episodio depresivo mayor y recibían litio (n = 124) fueron tratados en forma concomitante con lamotrigina o placebo durante 8 semanas. Los individuos que no respondieron recibieron tratamiento complementario con 20 mg/día de paroxetina durante 8 semanas adicionales. La respuesta se definió como la disminución  $\geq 50\%$  del puntaje en la MADRS o el cambio de 1 o 2 puntos en la escala *Clinical Global Impression for Bipolar Disorder* (CGI-BP). Dicho cambio es indicador de mejoría significativa o muy significativa. Luego de las primeras 8 semanas, los pacientes tratados con litio y lamotrigina mejoraron en mayor medida en comparación con los que recibieron monoterapia con litio (disminución media del puntaje de la MADRS: -15.37 frente a -11.16; p = 0.029). Luego de 16 semanas, los pacientes que no respondieron a la monoterapia con litio obtuvieron beneficios al recibir paroxetina. En cambio, no se observó un beneficio adicional entre los que habían recibido litio y lamotrigina.<sup>15</sup>

En conclusión, la paroxetina tendría un efecto terapéutico en pacientes con depresión bipolar pero sería menos efectiva que la quetiapina al emplearse como monoterapia. Queda claro que la prescripción de paroxetina debe tener lugar en combinación con un estabilizador del estado de ánimo con el fin de mejorar la eficacia del tratamiento y prevenir el viraje maniaco.

### Fluoxetina

El ISRS fluoxetina también es uno de los antidepresivos más estudiados para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. Su eficacia fue evaluada en cuatro estudios aleatorizados y controlados, aunque en la mayoría de los casos se empleó en combinación con el antipsicótico atípico olanzapina.<sup>16-19</sup> Además, recientemente se publicaron un estudio abierto y un estudio aleatorizado y controlado. En ambos casos se analizó la eficacia del tratamiento combinado con fluoxetina y olanzapina en comparación con la administración de un estabilizador del estado de ánimo (monoterapia con olanzapina o lamotrigina).

En 2009, Tamayo y col. llevaron a cabo un estudio abierto en una muestra de 114 pacientes con depresión bipolar. Durante las primeras 7 semanas de estudio, todos los pacientes fueron tratados con una dosis media de 10.8 y 28.8 mg/día de olanzapina y fluoxetina, respectivamente. La respuesta se definió en presencia de una disminución de al menos el 50% en el puntaje total de la escala MADRS y un puntaje menor de 3 en la escala CGI-BP. La remisión se definió ante un puntaje total de 12 o más en la escala MADRS. Durante ese primer período, el 69% de los pacientes respondieron al tratamiento y el 59% presentaron remisión. Todos los pacientes que presentaron respuesta o remisión fueron incluidos en una fase de continuación de 12 semanas de duración y luego distribuidos en forma aleatoria para recibir tratamiento combinado

con olanzapina y fluoxetina (OFC) o monoterapia con una dosis inicial de 10 mg/día de olanzapina (OLZ). Durante la fase de continuación, los pacientes tratados con OFC mantuvieron la respuesta (31.3% frente a 12.5%;  $p < 0.05$ ) y la remisión (71.4% frente a 39.6%;  $p < 0.01$ ) con una frecuencia significativamente superior en comparación con los que recibieron OLZ. Este resultado pone de manifiesto la eficacia duradera de la fluoxetina al ser combinada con un estabilizador del estado de ánimo.<sup>20</sup> Los índices de viraje maniaco fueron bajos en ambos grupos (OFC, 1.8%; OLZ, 0%), sin diferencias significativas al respecto entre los pacientes tratados o no con antidepresivos.

Lo antedicho fue confirmado mediante un estudio de 25 semanas de duración, aleatorizado, a doble ciego y de continuación donde se comparó el tratamiento con OFC frente a la administración de lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar tipo I que habían alcanzado la remisión de un episodio depresivo. En total, 205 pacientes fueron tratados con OFC hasta alcanzar una dosis máxima de 12/50 mg/día, en tanto que otros 205 recibieron 200 mg/día de lamotrigina. Los parámetros de evaluación empleados fueron las escalas *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S), MADRS y *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Los sujetos tratados con OFC presentaron una mejoría significativamente superior en comparación con los tratados con lamotrigina durante el período de 25 semanas. Dicha superioridad se puso de manifiesto mediante el puntaje en las escalas CGI-S ( $p = 0.008$ ), MADRS ( $p = 0.005$ ) e YMRS ( $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de recaídas. Una vez más, el índice de viraje maniaco asociado con el tratamiento no difirió significativamente entre los pacientes que recibieron OFC o lamotrigina ( $p = 0.401$ ).<sup>21</sup>

En ambos estudios, el tratamiento combinado con el antidepresivo fue más eficaz que la monoterapia con un estabilizador del estado de ánimo en pacientes con depresión bipolar.

### Venlafaxina

Entre los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), la venlafaxina demostró eficacia en un estudio a doble ciego y en un estudio a simple ciego sobre el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar<sup>22,23</sup> y fue evaluada en dos estudios abiertos adicionales. En estos últimos estudios, se comparó la monoterapia con venlafaxina frente a la administración de litio en pacientes con trastorno bipolar tipo II que cursaban episodios de depresión mayor.

En el primer estudio, los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir tratamiento abierto con venlafaxina ( $n = 43$ ) o carbonato de litio ( $n = 40$ ) durante 12 semanas. Ambas drogas se administraron como monoterapia. El criterio principal de evaluación fue el resultado en la HAM-D de 28 ítems (HAM-D 28). En total, 34 pacientes tratados con venlafaxina (79.1%) y 15 tratados con litio (37.5%) completaron el estudio ( $p < 0.0005$ ). La monoterapia con venlafaxina se asoció con una disminución superior del puntaje de la escala HAM-D en comparación con la monoterapia con litio. La diferencia entre ambos tratamientos fue de -6.57 puntos ( $p = 0.017$ ). La administración de venlafaxina (frente al litio) se asoció con una frecuencia superior de respuesta (58.1% frente a 20%) o remisión (44.2% frente a 7.5%).<sup>24</sup> Mediante un análisis adicional, los autores compararon la monoterapia con venlafaxina frente a la monoterapia con litio en pacientes bipolares cicladores rápidos y cicladores no rápidos que cursaban un cuadro de depresión. Entre los

43 pacientes tratados con venlafaxina se identificaron 12 individuos que reunían los criterios para el diagnóstico de ciclado rápido; de los 40 pacientes tratados con litio, 15 eran cicladores rápidos. La administración de venlafaxina se asoció con una disminución superior del puntaje en la escala HAM-D, independientemente de la presencia de ciclado rápido. Además, los índices de respuesta y remisión fueron superiores en el grupo de cicladores rápidos que recibieron venlafaxina. En ambos estudios, el tratamiento con venlafaxina fue más beneficioso entre los pacientes bipolares que cursaban cuadros de depresión, sin diferencias según la presencia o ausencia de ciclado rápido.<sup>24,25</sup>

En otro estudio, Amsterdam y col. evaluaron la seguridad y la eficacia de la monoterapia con venlafaxina en sujetos con trastorno bipolar tipo II que cursaban un episodio depresivo mayor y no habían respondido a la monoterapia con litio. En total, 17 pacientes con antecedente de respuesta inadecuada a la monoterapia con litio recibieron monoterapia con venlafaxina durante 12 semanas. El criterio principal de evaluación fue el cambio del puntaje en la escala HAM-D a medida que transcurrió el tiempo. Los criterios secundarios de evaluación incluyeron el cambio del puntaje en la YMRS y los puntajes correspondientes a las escalas CGI-S y *CGI-Change* (CGI-C). La venlafaxina generó una disminución en el puntaje de la escala HAM-D, en tanto que el litio no provocó cambios considerables (-11.5 frente a -1.17 puntos;  $p < 0.001$ ). Los resultados fueron similares al analizar el puntaje en la escala CGI-S, ya que la venlafaxina generó una mejoría superior en comparación con el litio (-1.92 frente a -0.17;  $p < 0.001$ ).<sup>26</sup>

En cierta medida, los dos estudios descritos permiten confirmar la utilidad de la venlafaxina para el tratamiento de la depresión bipolar. No obstante, su naturaleza abierta y la ausencia de administración concomitante de estabilizadores del estado de ánimo deben considerarse limitaciones importantes. Dado que dicha información es menos concluyente en comparación con la correspondiente a otros antidepresivos como la paroxetina y la fluoxetina, es necesario contar con datos adicionales para definir la eficacia y la seguridad del tratamiento con venlafaxina en caso de depresión bipolar.

### Otros antidepresivos

Los antidepresivos clásicos como los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) son considerados agentes de segunda línea para el tratamiento de los pacientes que presentan episodios de depresión mayor. Esto se debe a sus efectos adversos, a la necesidad de aplicar restricciones dietarias ante su administración y, en el caso de los ATC, a que su empleo se asocia con índices inferiores de cumplimiento y respuesta en comparación con lo observado ante la administración de antidepresivos más nuevos. De todos modos, aún existe interés sobre el empleo de antidepresivos clásicos: como informamos en nuestra revisión anterior, el IMAO tranilcipromina resultó notoriamente eficaz en un estudio aleatorizado y controlado y en un estudio abierto sobre el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.<sup>27,28</sup> Por el contrario, los ATC generalmente se asocian con índices de respuesta inferiores en comparación con los antidepresivos más nuevos.<sup>9,16,27</sup> Durante los últimos años se llevó a cabo una comparación retrospectiva entre el empleo de tranilcipromina o paroxetina para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar. Mallinger y col. efectuaron un análisis retrospectivo a partir de la información obtenida en un estudio de magnitud considerable en el que los pacientes que no presentaban remisión al recibir litio,



valproato o carbamazepina recibían tratamiento complementario con tranilcipromina o paroxetina en forma abierta. El criterio principal de evaluación fue la recuperación duradera, definida en presencia de al menos 8 semanas de eutimia con el fin de comparar los resultados con los obtenidos en el estudio STEP-BD. Al final del estudio, el 27% de los pacientes tratados con paroxetina habían alcanzado la recuperación duradera. Dicho resultado coincidió con el índice de recuperación del 24% hallado en el estudio STEP-BD. En cambio, los pacientes tratados con un IMAO presentaron un índice de recuperación duradera del 53%. La realización de un análisis de supervivencia también indicó una recuperación significativamente más rápida ante la administración de un IMAO en comparación con la administración del ISRS ( $p = 0.029$ ). Si bien el estudio fue retrospectivo, brindó información adicional sobre la efectividad del antidepresivo tranilcipromina para el tratamiento de los pacientes con depresión bipolar.<sup>29</sup>

En un análisis *post-hoc* de un estudio a doble ciego de 6 semanas de duración, los autores evaluaron la eficacia relativa de la utilización sólo de placebo, imipramina o fenelzina en pacientes ambulatorios con depresión unipolar frente a los que presentaban depresión bipolar. Los pacientes fueron considerados con respuesta al tratamiento al ser clasificados como significativamente mejorados o muy mejorados mediante la escala CGI-S. Al final del estudio, los pacientes con depresión unipolar ( $n = 248$ ) y bipolar ( $n = 62$ ) que recibieron placebo presentaron un índice de respuesta del 25% y 23%, respectivamente ( $p = 0.40$ ). Los tratados con imipramina obtuvieron un índice de respuesta del 52% en presencia de depresión unipolar y del 57% en presencia de depresión bipolar ( $p = 0.69$ ). En cuanto a los tratados con fenelzina, los índices de respuesta fueron 70% y 52%, respectivamente ( $p = 0.12$ ). No se observaron diferencias significativas entre los que recibieron imipramina y fenelzina, aunque ambos grupos obtuvieron resultados superiores en comparación con el grupo placebo.<sup>30</sup>

A pesar de la escasez de información, ambos estudios permitieron confirmar la eficacia de los IMAO informada con anterioridad. Estas drogas deberían ser consideradas una opción terapéutica efectiva en caso de depresión bipolar. No obstante, debido a su perfil de tolerabilidad y seguridad, se recomienda limitar su administración a quienes presentan un episodio depresivo mayor y no logran una respuesta adecuada a otros tratamientos antidepresivos de eficacia conocida. Por el contrario, la información sobre la eficacia de los ATC en la depresión bipolar aún es escasa. En consecuencia, se recomienda el empleo de otros antidepresivos.

En conclusión, estudios de publicación reciente permiten confirmar la utilidad de algunos antidepresivos para el tratamiento de la depresión mayor en pacientes con trastorno bipolar. Además, el índice de viraje hipomaniaco observado en dichos estudios fue bajo y comparable frente al placebo.

### Riesgo de viraje maniaco

El viraje hacia episodios maniacos, hipomaniacos o mixtos es uno de los efectos adversos más estudiados del tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión bipolar. En nuestra última revisión, identificamos la ausencia de tratamiento concomitante con estabilizadores del estado de ánimo y el empleo de agentes tricíclicos como los factores terapéuticos más vinculados con el viraje maniaco. Más aun, el antecedente de abuso de sustancias y la cantidad elevada de episodios depresivos e intentos de tratamiento antidepresivo

previos también se asociaron con el viraje maniaco.<sup>8</sup>

Durante los últimos años se publicaron estudios adicionales al respecto. En un estudio naturalista se evaluó una cohorte conformada por 123 pacientes con trastorno bipolar internados por primera vez y tratados con estabilizadores del estado de ánimo. Se incluyeron 76 sujetos que cursaban un episodio de depresión mayor o subclínica, con antecedentes de episodios similares o sin ellos, que fueron evaluados durante un período de seguimiento de 4 años. El viraje se definió ante la aparición de un episodio maniaco/hipomaniaco/mixto de al menos una semana de duración, inmediatamente después de un episodio de depresión clínica o subclínica, sin un período de estabilización del estado de ánimo intermedio. Los autores evaluaron la frecuencia y los correlatos del viraje, el tiempo transcurrido hasta su aparición y la duración del episodio maniaco subsiguiente en relación con el empleo de antidepresivos. De los 76 pacientes, 17 (22.4%) habían presentado viraje hipomaniaco al menos una vez. En el momento del viraje, 7 de los 17 pacientes (41.2%) estaban en tratamiento con un antidepresivo (el 20% recibía un antidepresivo clásico; el 50%, un ISRS, y el 30%, ambos), en tanto que 10 individuos (59.8%) no recibían dicho tratamiento. El tiempo transcurrido hasta el primer viraje desde la depresión hacia la manía no difirió significativamente entre los 7 pacientes tratados con antidepresivos en comparación con los 10 pacientes que no recibían dicho tratamiento. Concretamente, el período medio transcurrido hasta el cambio de polaridad del estado de ánimo fue 5.9 semanas entre los pacientes tratados con antidepresivos y 8.8 semanas entre aquellos que no recibieron antidepresivos, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Ninguna de las variables investigadas como posibles factores de riesgo se asoció con el viraje. Por lo tanto, en ese estudio no se observó una asociación entre el viraje desde la depresión hacia la hipomanía y el tratamiento antidepresivo.<sup>31</sup>

En un estudio retrospectivo llevado a cabo con 180 pacientes con trastorno bipolar cicladores rápidos tratados con antidepresivos, el 49.3% presentó al menos un episodio maniaco o hipomaniaco relacionado con el tratamiento. El único factor asociado con el viraje maniaco en este grupo fue la monoterapia antidepresiva. Por lo tanto, dicha monoterapia debería estar contraindicada en aquellos con trastorno bipolar que presentan ciclado rápido.<sup>32</sup>

En otro estudio, Goldberg y col. compararon un grupo de pacientes con trastorno bipolar que cursaban un episodio depresivo mayor y recibían un estabilizador del estado de ánimo frente a un grupo tratado únicamente con estabilizadores del estado de ánimo. Para participar del estudio, los sujetos debían presentar al menos dos síntomas de manía durante el episodio depresivo. Los 335 participantes fueron reclutados entre los primeros dos mil inscriptos en el estudio STEP-BD. Al final del estudio, el tiempo transcurrido hasta la mejoría del cuadro depresivo fue comparable entre los que recibían antidepresivos y los que no los recibían. Más aun, el tratamiento concomitante con antidepresivos se asoció con un cuadro maniaco significativamente más grave a los 3 meses de seguimiento ( $p = 0.006$ ), pero este hallazgo se relacionó con la presencia de una cantidad superior de síntomas maniacos al inicio del estudio. Esto demuestra que los antidepresivos deberían evitarse en pacientes con depresión mixta. Los autores concluyeron que *"en caso de depresión bipolar acompañada por síntomas maniacos, los antidepresivos no aceleran la recuperación en comparación con la monoterapia es-*

tabilizadora. Además el tratamiento antidepresivo podría aumentar la gravedad de los síntomas maníacos".<sup>33</sup>

En otro estudio, 176 pacientes adultos ambulatorios con trastorno bipolar que cursaban un episodio depresivo fueron asignados a 10 semanas de tratamiento antidepresivo complementario y luego divididos en tres grupos según el resultado de la escala CGI-BD: los que respondieron al tratamiento antidepresivo (puntaje en la escala CGI correspondiente a la gravedad de la depresión  $\leq 3$ ;  $n = 85$ ), aquellos que no respondieron al tratamiento antidepresivo (puntaje en la escala CGI correspondiente a la gravedad de la depresión  $> 3$ ;  $n = 45$ ) y los que presentaron manía o hipomanía relacionadas con el tratamiento (puntaje en la escala CGI correspondiente a la gravedad de la manía  $\geq 4$ ;  $n = 46$ ). Los pacientes con manía o hipomanía relacionada con el tratamiento tenían un puntaje inicial mayor en la YMRS (3.7) en comparación con los que no respondieron al tratamiento antidepresivo (2.3) o con los sujetos que respondieron a dicho tratamiento (1.8). En particular, el aumento de la actividad motora y del habla y la presencia de un trastorno del pensamiento y el lenguaje predijeron la aparición de manía vinculada con el tratamiento en este grupo de pacientes. Los hallazgos obtenidos permiten confirmar lo informado en el estudio STEP-BD, ya que la presencia de síntomas maníacos en pacientes con depresión bipolar síndromica se asoció con viraje maniaco o hipomaniaco, aun ante síntomas maníacos leves.<sup>34</sup>

### Antidepresivos y viraje maniaco

En cuanto al riesgo de viraje ante la administración de diferentes tipos de antidepresivos, en nuestra revisión anterior destacamos que el empleo de agentes tricíclicos en pacientes con depresión bipolar se asocia con índices superiores de viraje hipomaniaco en comparación con el empleo de antidepresivos más nuevos.<sup>8</sup> En dos estudios adicionales se evaluó la aparición de síntomas o episodios maníacos en personas tratadas con antidepresivos clásicos frente a la administración de antidepresivos más nuevos.

En un estudio retrospectivo de comparación de la eficacia relativa de imipramina, fenelzina y placebo en pacientes ambulatorios con depresión mayor se administró monoterapia antidepresiva a 62 sujetos con trastorno bipolar tipo II. Ningún paciente presentó síntomas maníacos que requirieran la interrupción del tratamiento o el agregado de un estabilizador del estado de ánimo, ya sea ante el empleo de imipramina o fenelzina. Los autores refirieron que la monoterapia antidepresiva resultó una estrategia segura en caso de depresión bipolar tipo II. No obstante, la cantidad escasa de pacientes con trastorno bipolar tipo II, la gravedad leve de la depresión (puntaje medio en la escala HAM-D = 9) y la naturaleza retrospectiva del estudio limitan la validez de los resultados.<sup>30</sup> En otro estudio retrospectivo se llevó a cabo un análisis sobre la inducción de episodios hipomaniacos en personas internadas con depresión bipolar y tratados con antidepresivos. En un subgrupo de pacientes con riesgo elevado de viraje maniaco se valoró el riesgo de episodios maníacos ante el empleo de diferentes clases de antidepresivos. Entre los 333 participantes internados que presentaban trastorno bipolar se observaron 118 casos de viraje del estado de ánimo: el riesgo de viraje hipomaniaco fue superior durante el tratamiento con ATC en comparación con la administración de agentes no tricíclicos (36 vs. 17%); la frecuencia más elevada tuvo lugar ante la administración de amitriptilina (42%), imipramina (40%) y clomipramina (35%).<sup>35</sup>

En resumen, los estudios publicados recientemente permiten confirmar observaciones anteriores que señalan que la ausencia de tratamiento concomitante con estabilizadores del estado de ánimo y el tratamiento con ATC son factores de riesgo de viraje hipomaniaco en la depresión bipolar. Estos estudios también destacan la importancia de la evaluación de los síntomas maníacos, ya que su presencia aumenta enormemente el riesgo de viraje.

### Interrupción del tratamiento antidepresivo

La mayoría de los estudios sobre el tratamiento agudo de los pacientes con depresión bipolar no brindan información sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento antidepresivo a largo plazo. En consecuencia, algunos investigadores intentaron evaluar si es aconsejable continuar o interrumpir el tratamiento antidepresivo una vez lograda la remisión de un episodio depresivo mayor en sujetos con trastorno bipolar. Como describimos en nuestra revisión anterior, en cuatro estudios se halló que la continuidad del tratamiento antidepresivo durante seis meses a un año se asoció con menos recaídas depresivas y no se relacionó con un aumento de las recaídas maníacas.<sup>8</sup> No obstante, se sugirió que en esos estudios los pacientes no habían sido distribuidos aleatorizadamente para continuar o interrumpir el tratamiento. Como resultado, los individuos con cuadros más graves que habían presentado una cantidad superior de episodios no recibieron tratamiento antidepresivo luego de la fase aguda con el fin de evitar la desestabilización del estado de ánimo. Esto habría generado resultados sesgados.

De todos modos, durante esos dos años se llevaron a cabo dos estudios sobre los efectos a largo plazo de la continuidad o la interrupción del tratamiento antidepresivo una vez obtenida una respuesta aguda satisfactoria. En el primero de ellos, que formó parte del estudio STEP-BD, Ghaemi y col. llevaron a cabo la distribución aleatoria de un grupo de pacientes con trastorno bipolar que habían respondido al tratamiento con antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo con el fin de evaluar el efecto de la continuidad o la interrupción del antidepresivo. Un total de 70 sujetos que habían respondido al tratamiento con antidepresivos de nueva generación combinados con estabilizadores del estado de ánimo y habían presentado eutimia durante 2 meses fueron asignados de manera abierta pero aleatorizada para continuar ( $n = 32$ ) o interrumpir ( $n = 38$ ) el tratamiento antidepresivo durante un año como máximo. Los estabilizadores del estado de ánimo no se interrumpieron en ninguno de los casos. El parámetro principal de valoración fue el cambio promedio en el puntaje de la subescala de síntomas depresivos del *STEP-BD Clinical Monitoring Form*. Transcurridos 12 meses, los pacientes que continuaron el tratamiento antidepresivo presentaron síntomas depresivos menos graves, aunque sólo se observó una tendencia estadística (diferencia media entre ambos grupos:  $-1.84$  [IC 95%  $-0.08$  a  $3.77$ ]). La realización de un análisis de supervivencia indicó un retraso significativo del tiempo transcurrido hasta la aparición de un nuevo episodio depresivo entre quienes continuaron el tratamiento antidepresivo (HR = 2.13 [1.00-4.56]), sin aumento de los síntomas maníacos (diferencia media correspondiente a los criterios de manía incluidos en el DSM-IV =  $+0.23$  [ $-0.73$  a  $1.20$ ]). Por el contrario, los pacientes cicladores rápidos que continuaron el tratamiento antidepresivo presentaron 3 veces más episodios depresivos en comparación con los que interrumpieron el tratamiento (cicladores rápidos = 1.29 frente a cicladores no rápidos = 0.42 episodios/año,

$p = .04$ ). Este estudio aleatorizado sobre la interrupción de los antidepresivos en el trastorno bipolar permitió sugerir que la continuidad del tratamiento antidepresivo brinda un beneficio clínico a largo plazo y que debe interrumpirse rápidamente en pacientes cicladores rápidos con el fin de prevenir episodios adicionales.<sup>36</sup>

En el segundo estudio, Amsterdam y Shults evaluaron la seguridad y la eficacia de la monoterapia a largo plazo con fluoxetina, litio o placebo destinada a prevenir las recaídas y recurrencias en pacientes con trastorno bipolar tipo II que habían respondido a la monoterapia abierta con fluoxetina. Un total de 81 participantes que se habían recuperado al recibir fluoxetina debido a la presencia de un episodio depresivo mayor fueron distribuidos aleatorizadamente para recibir un año de tratamiento a doble ciego con 10 a 40 mg/día de fluoxetina, 300 a 1 200 mg/día de litio o placebo. El parámetro principal de valoración fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de una recaída o recurrencia sindrómica completa. Dicho período fue 250 días para el grupo tratado con fluoxetina, 156 días para el que recibió litio y 187 días para el tratado con placebo: la monoterapia con fluoxetina fue superior frente a la monoterapia con litio para prevenir los episodios depresivos a largo plazo ( $p = 0.03$ ). Más aún, no se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto del puntaje de la YMRS a medida que transcurrió el tiempo. Esto indicó que el riesgo de episodios hipomaníacos también fue bajo ante la administración de antidepresivos. Los hallazgos permiten sugerir que en pacientes con trastorno bipolar tipo II que se recuperaron de un episodio depresivo mayor, la monoterapia a largo plazo con fluoxetina puede ser más beneficiosa para prevenir las recaídas, en comparación con la monoterapia con litio, sin aumentar la cantidad de episodios de viraje hipomaníaco.<sup>37</sup>

## Discusión

Durante los últimos diez años, el empleo de antidepresivos para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en pacientes con trastorno bipolar fue sometido a un debate intenso. De hecho, diferentes investigadores cuestionaron su eficacia y recomendaron no utilizarlos debido al riesgo de empeoramiento del trastorno bipolar vinculado con el aumento de la probabilidad de viraje maníaco y aceleración del ciclado. En cambio, otros investigadores demostraron que los antidepresivos pueden ser efectivos y, si se emplean en una población seleccionada de pacientes con trastorno bipolar, también son agentes seguros.

Hace dos años publicamos una revisión que permitió evaluar tres aspectos del empleo de antidepresivos

en pacientes con trastorno bipolar: la eficacia aguda, el riesgo de viraje y la continuidad o interrupción del tratamiento antidepresivo una vez resuelto el episodio depresivo. El objetivo del presente trabajo fue evaluar todos los estudios sobre el tratamiento antidepresivo de los pacientes con depresión bipolar publicados desde agosto de 2007 hasta el momento, con el objetivo de actualizar nuestra revisión anterior.<sup>8</sup>

Los hallazgos principales del presente trabajo pueden resumirse del siguiente modo. En primer lugar, algunos antidepresivos son beneficiosos para el tratamiento agudo de las personas con depresión bipolar, especialmente al ser combinados con estabilizadores del estado de ánimo. De hecho, la información sobre la monoterapia antidepresiva es escasa: si bien en algunos estudios se sugiere la eficacia de la monoterapia antidepresiva en pacientes con depresión bipolar, en otros no se confirmaron esos resultados.

En cuanto a la seguridad de los antidepresivos, especialmente respecto del riesgo de viraje maníaco asociado con su empleo, observamos que está fundamentalmente presente en tres casos: 1) cuando no se prescriben estabilizadores del estado de ánimo en forma concomitante, 2) cuando se emplean ATC y 3) cuando existen síntomas hipomaníacos, aunque sean mínimos. Este último hallazgo fue nuevo en comparación con lo que observamos hace tres años y, en nuestra opinión, es trascendental, ya que destaca la importancia de realizar una evaluación sintomática dimensional, dado que la presencia de síntomas maníacos puede tener consecuencias sobre las decisiones terapéuticas, aunque dichos síntomas sean subclínicos.

Por último, respecto de la discusión sobre la continuidad o la interrupción de los antidepresivos una vez lograda la respuesta, en la mayoría de los pocos estudios recientes se sugiere que es más beneficioso que riesgoso continuar el tratamiento durante un año una vez resuelto el episodio depresivo. Por el contrario, los antidepresivos deben interrumpirse inmediatamente en pacientes que presentan ciclado rápido debido a la probabilidad de aceleración del ciclado.

En conclusión, mediante la presente revisión confirmamos nuestros hallazgos anteriores sobre la seguridad y tolerabilidad de los antidepresivos para el tratamiento de los pacientes bipolares que cursan episodios depresivos. No obstante, dada la relevancia de este tema para la salud pública y la escasez de información publicada, son necesarios estudios adicionales de mayor magnitud para corroborar y confirmar estos hallazgos con el fin de brindar información para la práctica clínica y mejorar el resultado del tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar.

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

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder [Revision]. *Am J Psychiatry* 159(Suppl.4):1-50, 2002.
2. O'Dowd A. NICE issues new guidance to improve the treatment of bipolar disorder. *BMJ* 333(7561):220, 2006.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorder (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 11(3):225-55, 2009.
4. Marangell LB, Bauer MS, Dennehy EB, et al. Prospective predictors of suicide and suicide attempts

- in 1,556 patients with bipolar disorders followed for up to 2 years. *Bipolar Disord* 8(5 Pt 2):566-75, 2006.
5. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med Spec No*:1-104, 2000.
6. Ghaemi SN, Hsu DJ, Thase ME, et al. Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatr Serv* 57(5):660-5, 2006.
7. Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv* 59(10):1175-83, 2008.

8. Salvi V, Fagioli A, Swartz HA, Maina G, Frank E. The use of antidepressants in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 69(8):1307-18, 2008.
9. Bauer M, Zaninelli R, Müller-Oerlinghausen B, Meister W. Paroxetine and amitriptyline augmentation of lithium in the treatment of major depression: a double blind study. *J Clin Psychopharmacol* 19(2):164-71, 1999.
10. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 157(1):124-6, 2000.

# La combinación de quimioterapia intravenosa e intraperitoneal mejora la supervivencia en el cáncer de ovario

## *The combination of intravenous and intraperitoneal chemotherapy improves survival for women ovarian cancer*



**Lucas Minig**  
MD, Hospital Universitario Madrid-Sanchinaro, Madrid, España

**Edward Trimble**, Head, National Cancer Institute, Bethesda, EE.UU.

### Abstract

*There is compelling evidence from seven RCTs that a combination of intravenous (IV) and intraperitoneal (IP) chemotherapy given after optimal cytoreductive surgery significantly improves survival for women with FIGO stage III epithelial ovarian cancer. On the basis of this data, the US-NCI issued a Clinical Announcement in January 2006 recommending that women and their physicians consider such combined IV/IP chemotherapy where appropriate. Despite ongoing educational efforts, IP/IV regimens have not become the standard of care in many hospitals. Ongoing clinical research seeks to reduce the toxicity associated with IP chemotherapy while retaining efficacy and integrating new biological approaches to treatment.*

**Key words:** epithelial ovarian cancer, chemotherapy, treatment, intraperitoneal chemotherapy



Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Resumen

Existen pruebas convincentes provenientes de diversos estudios aleatorizados y controlados de que la combinación de quimioterapia intravenosa (IV) e intraperitoneal (IP), administradas luego de una citorreducción quirúrgica óptima, mejora significativamente la supervivencia de las mujeres con cáncer epitelial de ovario en estadio III de la clasificación de la FIGO. En base a este concepto, el *National Cancer Institute* de Estados Unidos (US-NCI) emitió un anuncio clínico en enero de 2006 en el que recomendaba que las mujeres y sus médicos tratantes tuvieran en cuenta dicha quimioterapia IV/IP en los casos adecuados. Pese a los actuales esfuerzos en la enseñanza, los esquemas IV/IP no se han convertido en el tratamiento estándar en diversos hospitales. Las investigaciones clínicas actualmente en marcha buscan reducir la toxicidad asociada con la quimioterapia IP sin perder la eficacia e incorporando nuevos abordajes biológicos al tratamiento.

**Palabras clave:** cáncer epitelial de ovario, quimioterapia, tratamiento, quimioterapia intraperitoneal

### Introducción

El cáncer epitelial de ovario es un tumor que se propaga especialmente por extensión local, diseminación intraabdominal dentro de la cavidad peritoneal, y por vía linfática a través de los ganglios pelvianos y aórticos. El tratamiento tradicional de primera elección consiste en la citorreducción quirúrgica primaria, seguida de quimioterapia basada en la combinación de platino y taxanos administrados por vía intravenosa (IV) cada 3 semanas durante 6 ciclos.<sup>1</sup> No obstante, en casos seleccionados en estadios III-IV, como en el caso de mujeres que no tolerarían la cirugía primaria, la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía citorréductora de intervalo constituye una alternativa de tratamiento atractiva.

A lo largo de las últimas dos décadas, siete estudios aleatorizados y controlados (EAC) de fase III evaluaron la efectividad de la quimioterapia por vía intraperitoneal (IP) en pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario.<sup>2-8</sup> Tomados en conjunto, estos estudios demostraron una mejora significativa en la supervivencia global asociada con la combinación de quimioterapia IV e IP

respecto de las mujeres tratadas sólo con quimioterapia IV. Los datos combinados de los estudios indicaron un tiempo de supervivencia global 9 meses más prolongado, asociado con los esquemas de quimioterapia IV-IP combinada, con un *hazard ratio* significativamente menor, tanto para la recurrencia como para la mortalidad.<sup>9</sup> El trabajo más recientemente informado, GOG 172, comparó la combinación de cisplatino y paclitaxel por vías IV e IP. En las mujeres que recibieron quimioterapia IP combinada se alcanzó una mediana de supervivencia de 15 meses más que las que recibieron sólo quimioterapia IV.<sup>8</sup> El metanálisis reciente de Kyriou y col. confirma la mejora significativa de la supervivencia en relación con la quimioterapia combinada IV/IP.<sup>10</sup> Sin embargo, todos los estudios mencionados previamente hallaron un aumento notable en la incidencia de toxicidad hematológica y sistémica, en las ramas experimentales. Además, la quimioterapia IP se asocia con toxicidad específica relacionada con la presencia del catéter IP y la administración de la quimioterapia directamente dentro del abdomen. Estas incluyen infección (local e intraperitoneal), adherencia del catéter, dolor o molestias abdominales, y desequilibrios metabólicos. La mayoría de las veces, la toxicidad que se presentó en las mujeres que recibieron quimioterapia IP parece ser de corto plazo y controlable.

Sobre la base de estos resultados, en enero de 2006 el *National Cancer Institute* de Estados Unidos (US-NCI) emi-

Recepción: 16/5/2010 - Aprobación: 22/10/2010  
Primera edición [www.siiic.com](http://www.siiic.com): 12/4/2011  
Enviar correspondencia a: Edward Trimble, National Cancer Institute, 20892-7436, Bethesda, EE.UU.  
tt6m@nih.gov

tió un anuncio clínico, en el que recomendaba que en las mujeres con cáncer de ovario en estadio III sometidas a citorreducción quirúrgica óptima, definida como enfermedad residual menor de 1 cm, se considerase la quimioterapia IP.<sup>11</sup>

En ese momento, pese a las pruebas relacionadas con la efectividad de la quimioterapia IP, había varios puntos por dilucidar en investigaciones futuras; por ejemplo, si el reemplazo de carboplatino IP por cisplatino IP reduciría la toxicidad metabólica y neurológica sin perder eficacia; si la quimioterapia IP era adecuada para las pacientes con metástasis linfáticas como única manifestación de enfermedad extraovárica; si había un papel para la quimioterapia IP luego de la neoadyuvante, después de la citorreducción quirúrgica, como terapia de consolidación, o al momento de la recurrencia; si se podía integrar un tratamiento combinado IV/IP con nuevos agentes biológicos como el bevacizumab;<sup>12</sup> si se necesitaba una cantidad mínima de ciclos de quimioterapia IP para mejorar la supervivencia; si había una cantidad máxima de ciclos de quimioterapia IP luego de la cual los riesgos de toxicidad superaban los beneficios; si la quimioterapia IP tenía consecuencias negativas en la calidad de vida relacionada con la salud, y finalmente, si la mayoría de los médicos querían cambiar la quimioterapia IV por un esquema combinado IV/IP en las mujeres con cáncer de ovario.

### Campaña de difusión de la quimioterapia IP por el US-NCI

Después de emitir el alerta, el US-NCI diseñó un extenso plan de difusión y educación, en conjunto con las sociedades profesionales relevantes, los centros oncológicos designados por el NCI, los *Clinical Trials Cooperative Groups* que dirigieron estos estudios, y grupos de apoyo. El NCI solicitó la ayuda y la experiencia de la *Society of Gynecologic Oncologists* (SGO), la *Gynecologic Cancer Foundation* (GCF), la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), la *Society of Surgical Oncology*, el *American College of Obstetricians and Gynecologists*, la *Oncology Nursing Society*, la *Society of Gynecologic Nurse Oncologists*, y los grupos de apoyo unidos mediante la *GCF's Allied Support Group* y la *Ovarian Cancer National Alliance*.

Grupos de enfoque de médicos y enfermeras que participan en la atención de las mujeres con cáncer de ovario dejaron en claro la importancia de contar con normativas específicas acerca de la colocación de los puertos IP, la administración de la quimioterapia por vía IP, y el manejo de la toxicidad esperable. Con la generosa ayuda de muchos médicos y enfermeras, hemos controlado el material educacional sobre quimioterapia IP dirigido a los médicos, enfermeras y pacientes, y hemos puesto este material a su disposición a través del sitio web del *Gynecologic Oncology Group* (GOG). Mediante el *Gynecologic Cancer Intergroup*, la NCI también trabajó para que los hallazgos de las investigaciones y el anuncio clínico de la NCI estuviesen disponibles fuera de los Estados Unidos (GCIG/IGCS).

### Obstáculos para la difusión de la quimioterapia IP

Sabemos que existen muchas barreras que hay que derribar. Primero, el tratamiento ideal del cáncer de ovario avanzado necesita de un equipo de atención multidisciplinario. La estadificación quirúrgica óptima y la citorreducción que logre la enfermedad residual mínima o ausente, continúan siendo el primer paso, seguido de la administración de quimioterapia basada en platino y taxanos. En muchos casos, las mujeres con cáncer de ovario no pueden acceder a oncólogos ginecólogos o a equipos de cirugía

con experiencia en el tratamiento quirúrgico de mujeres con cáncer de ovario. La tasa de citorreducción quirúrgica óptima varía sustancialmente entre distintos centros, de 20% a 80%.<sup>13</sup> Segundo, hasta 2006, la quimioterapia IP para mujeres con cáncer de ovario estuvo limitada al ámbito de los estudios clínicos. Muchos cirujanos ginecológicos y oncólogos cirujanos no tienen experiencia en la colocación de los catéteres IP. Tercero, muchos oncólogos ginecólogos, médicos oncólogos, y enfermeras oncológicas, no han tenido experiencia reciente en la administración de quimioterapia IP. Además, la administración de quimioterapia IP era una antigua idea, ante la que diversos clínicos parecieron escépticos. La terapia IP no contó con el entusiasmo generado por los nuevos agentes dirigidos, sin mencionar los impresionantes recursos con los que las compañías farmacéuticas cuentan para promover la introducción de nuevos fármacos. Por último, se desconocen las razones precisas por las que la terapia IP funciona.

### Los cambios desde el anuncio del NCI de 2006

Pese a estos esfuerzos para promover estos resultados cruciales de las investigaciones, la combinación de quimioterapia IV/IP no logró una aceptación masiva entre los médicos que tratan pacientes con cáncer de ovario avanzado. La única encuesta publicada en la bibliografía fue realizada por Naumann y col. a fines de 2007.<sup>14</sup> Las encuestas se enviaron a 842 miembros de la SGO y a 200 miembros de la ASCO. Sólo respondieron 203 (25%) y 6 (3%), respectivamente. La relativamente baja tasa de respuesta podría reflejar en sí misma la baja aceptación de la quimioterapia IP entre los oncólogos ginecólogos y los médicos oncólogos en Estados Unidos en ese momento. Además, la encuesta mostró grandes discrepancias en la dosificación y las drogas empleadas, así como en el tipo de puerto y el momento de su colocación. Si bien 87% de los que respondieron estuvieron de acuerdo con que la quimioterapia IV/IP debería administrarse a las pacientes con enfermedad residual de 1 cm o más, no hubo consenso en cuanto al uso de la quimioterapia IP luego de la resección de colon, en estadios tempranos o ante recurrencias.

Debido a la toxicidad informada en los estudios previos con quimioterapia IP basada en cisplatino, el carboplatino despertó un interés particular en este contexto. Un estudio reciente de fase II demostró que 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel IV seguidos de carboplatino AUC 6 IP, fue un esquema bien tolerado y que logró una tasa satisfactoria de respuestas.<sup>15</sup>

Actualmente, el GOG inició un estudio de fase III, de tres grupos, para comparar el carboplatino IV tradicional (AUC 6) + paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), frente a paclitaxel IV (175 mg/m<sup>2</sup>) + carboplatino AUC 6 IP, frente a paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>) + cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) en el día 2 + paclitaxel IP (60 mg/m<sup>2</sup>) en el día 8 (GOG 0252). Se agregó bevacizumab en todos los grupos sobre la base de resultados positivos del estudio GOG 218.<sup>16</sup> Algunos expertos recomendaron sustituir carboplatino por cisplatino, aun sin los resultados de los EAC. Markman, por ejemplo, sugiere considerar el carboplatino IP luego de una discusión informada acerca de la limitación de los datos existentes en casos de pacientes sin enfermedad residual al momento de la cirugía citorreductora quirúrgica, o en casos de toxicidad excesiva con cisplatino IP.<sup>17</sup> Otros afirman que hasta que los resultados de los EAC de fase III estén disponibles, el cisplatino IP no debería ser reemplazado por el carboplatino IP fuera del contexto de los estudios clínicos.<sup>16</sup>

La idea de agregar un anticuerpo del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en la cavidad peritoneal es alentadora por diversos motivos. Como es bien

sabido, el VEGF está muy involucrado en la formación de ascitis en las pacientes con cáncer de ovario.<sup>18</sup> De hecho, la concentración de VEGF es significativamente más alta en aquellos pacientes con ascitis maligna frente a los que no la tienen. Además, las mayores concentraciones de VEGF en el líquido ascítico se asocian con quimiorresistencia y fracaso de la quimioterapia IV.<sup>19</sup> El bevacizumab, dirigido contra VEGF, demostró una notable actividad al administrarse por vía IV como monoterapia o en combinación con otras drogas en estudios de fases I y II.<sup>12,20</sup> Sin embargo, deben esclarecerse los patrones farmacocinéticos del bevacizumab luego de su administración IP. Hasta ahora, sólo se informó un caso de una paciente con cáncer de ovario recurrente y ascitis, con intenciones paliativas.<sup>21</sup> Finalmente, al asumir los resultados positivos del estudio GOG 218, el nuevo protocolo de GOG enfocado en la quimioterapia IP descrita previamente podría agregar información importante en relación con el papel del bevacizumab en este contexto.

El *National Cancer Institute* de *Clinical Trials Group* de Canadá inició un estudio de fase II/III para evaluar el papel de la quimioterapia IP a continuación de la quimioterapia neoadyuvante y la citorreducción de intervalo (NCIC CTG OV 21). Las pacientes con enfermedad residual mínima luego de la cirugía de intervalo son aleatorizadas a recibir luego quimioterapia IV o IP. La fase II del estudio evaluará la tolerabilidad de los dos esquemas distintos de tratamiento IP. El esquema que aparezca como más favorable se continuará en la fase III.

Hay pocos EAC, si es que hay alguno, que evalúen la quimioterapia IP como segunda línea de tratamiento. Markam y col. publicaron recientemente un metanálisis de 432 pacientes incluidos en 7 estudios de fase II de GOG.<sup>22</sup> Los estudios, llevados a cabo entre 1988 y 1995, investigaron la quimioterapia IP en pacientes con respuesta parcial o enfermedad recurrente con no más de 0.5 cm de enfermedad residual. Características como el grado, el tipo histológico y la cantidad de enfermedad residual se

identificaron como posibles factores de confusión. Los autores proponen que esta información debería usarse en estudios futuros de fase II o III que evalúen la quimioterapia IP como segunda línea de tratamiento.<sup>22</sup>

Luego del alerta del NCI, se publicó un análisis secundario del GOG 172.<sup>23</sup> El objetivo del estudio fue comparar la calidad de vida relacionada con la salud durante y después del tratamiento de ambas ramas. Los resultados confirmaron que las pacientes que recibieron quimioterapia IP experimentaron una incidencia significativamente mayor de neurotoxicidad y molestias abdominales, así como un impacto negativo sustancial en el bienestar físico y funcional. Sin embargo, a los 12 meses de completar la terapia IP, sólo persistía la neurotoxicidad. Este estudio agrega información muy relevante que debería discutirse con los pacientes al decidir entre la quimioterapia IV y la IV/IP.

Por último, otro subanálisis del GOG 172 publicado recientemente, demostró que los niveles de CA-125 disminuyeron de manera similar en los casos tratados con quimioterapia IV o IV/IP. Es así que las pacientes deben ser seguidas con determinaciones seriadas de CA-125, independientemente de la vía de administración de la quimioterapia.<sup>24</sup>

## Conclusión

Hay pruebas convincentes provenientes de siete EAC, que demuestran que la combinación de quimioterapia IV e IP administrada luego de una cirugía citorreductora óptima mejora la supervivencia de las mujeres con cáncer epitelial de ovario en estadio III de la FIGO. Sobre la base de estos resultados, el US-NCI emitió un anuncio clínico en enero de 2006, en el que recomienda que las mujeres y sus médicos consideren esta quimioterapia combinada IV/IP en los casos adecuados. Pese a los esfuerzos relacionados con la educación, los esquemas IV/IP no se han convertido en el tratamiento tradicional en diversos hospitales. Las investigaciones clínicas en marcha buscan reducir la toxicidad asociada con la quimioterapia IP sin perder la eficacia e incorporando nuevos abordajes biológicos.

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

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

## Bibliografía

- National Cancer Institute. Ovarian Cancer: Treatment. Available at [www.cancer.gov/cancer-topics/treatment/ovarian](http://www.cancer.gov/cancer-topics/treatment/ovarian). Accessed May 15, 2010.
- Kirmani S, Braly PS, McClay EF et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 54:338-344, 1994.
- Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 335:1950-1955, 1996.
- Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 56:291-296, 1999.
- Gadducci A, Carnino F, Chiara S et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: A randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 76:157-162, 2000.
- Markman M, Bundy BN, Alberts DS et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin

- followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 19:1001-1007, 2001.
- Yen MS, Juang CM, Lai CR et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 72:55-60, 2001.
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 354:34-43, 2006.
- Trimble EL, Thompson S, Christian MC, Minasian L. Intraperitoneal chemotherapy for women with epithelial ovarian cancer. *Oncologist* 13(4):403-9, 2008.
- Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevalidis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst* 98:1655-63, 2006.
- Available at: <http://ctep.cancer.gov/highlights/ovarian.html>. Accessed May 15, 2010.
- Burger RA, Sill MW, Monk BJ et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: A

- Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25:5165-5171, 2007.
- Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20:1248-59, 2002.
- Naumann RW, Sukumvanich P, Edwards RP. Practice patterns of intraperitoneal chemotherapy in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 114(1):37-41, 2009.
- Fujiwara K, Nagao S, Kigawa J, Noma J, Akamatsu N, Miyagi Y, Numa F, Okada M, Aotani E. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: a Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 19(5):834-7, 2009.
- Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: 2009 goals. *Gynecol Oncol* 112(3):439-40, 2009.
- Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer: focus on carboplatin. *Ther Clin Risk Manag* 5(1):161-8, 2009.
- Hu L, Hofmann J, Zaloudek C, Ferrara N, Hamilton T, Jaffe RB. Vascular endothelial growth factor immunoneutralization plus Paclitaxel markedly reduces tumor burden and ascites in athymic mouse model of ovarian cancer. *Am J Pathol* 161(5):1917-24, 2002.

# Revisión acerca de la biología y las funciones inmunológicas de los mastocitos

## *Review of the biology and immunological functions of mast cells*

**María Teresa V. Di Girolamo**

Titular de la Cátedra de Inmunología; Adjunta de la Cátedra de Patología. Inmunología. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

**Silvia Coronato**, Doctora en Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, Argentina

**Graciela Ema Laguens**, Doctora en Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, Argentina

### Abstract

*Mast cells populate most tissues, but are found in highest numbers in the skin and mucosal surfaces usually located in the periphery of blood and lymph vessels in connective tissue. These cells can be activated by several immunological or non-immunological stimuli, releasing a wide range of biological mediators including histamine, proteases, cytokines, growth factors and arachidonic acid metabolites. All these molecules play a key role in numerous physiological and pathological processes. Mast cells are best known for their role in host defenses against parasitic infections. Nevertheless, they are associated with a number of pathologies and reactions including inflammatory process, type I hypersensitivity reaction, tissue remodeling and angiogenesis. Their participation in tumor progression is contradictory and requires further studies. In this review, the distribution and function of mast cells in physiological conditions and in different human pathologies are analyzed.*

**Key words:** mast cells, cytokines, inflammation, hypersensitivity, tumour



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

### Resumen

Los mastocitos o células cebadas son células que se hallan ampliamente distribuidas en todos los tejidos, principalmente en la piel y en las superficies mucosas cerca de los vasos sanguíneos y linfáticos. Pueden ser activadas por diversos estímulos de origen inmunitario o no inmunitario, liberando un amplio espectro de mediadores que incluyen histamina, proteasas, citoquinas, factores de crecimiento y metabolitos del ácido araquidónico. Estas moléculas juegan un importante papel en numerosos procesos fisiológicos y patológicos. La función mejor conocida de los mastocitos es la defensa contra infestaciones parasitarias; sin embargo, son importantes en la defensa del huésped a través de su participación en la inmunidad innata y adaptativa. Median la respuesta inflamatoria, la remodelación de los tejidos y la angiogénesis. Intervienen en las reacciones de hipersensibilidad tipo I y tienen un papel contradictorio en la progresión tumoral. En esta revisión se analiza el origen, la distribución y las funciones de los mastocitos en condiciones fisiológicas y en distintas enfermedades humanas.

**Palabras clave:** mastocitos, citoquinas, inflamación, hipersensibilidad, cáncer

### Introducción

Los mastocitos (MC) o células cebadas son células secretoras y fueron descritas por primera vez por Ehrlich en 1878.<sup>1</sup> Son grandes células mononucleares, de aproximadamente 20 micrones de diámetro. Están ampliamente distribuidas por todo el organismo y se las localiza principalmente en las mucosas de órganos que están en contacto con el medio ambiente, como piel, intestino y vías aéreas. Se encuentran cerca de los vasos sanguíneos y linfáticos, constituyendo una población de entre 3 000 y 25 000 MC/mm<sup>2</sup>.

Se originan a partir de progenitores hematopoyéticos de la médula ósea (CD34+/CD117+/CD13+) y circulan en la sangre como precursores antes de entrar en los tejidos, donde maduran expresando en su superficie un receptor que fija la porción Fc de la inmunoglobulina E (IgE).<sup>3</sup> Los precursores de MC son capaces de producir una metaloproteasa (MMP9), que es fundamental pa-

ra la migración de las células a través de los tejidos. En condiciones normales no existen mastocitos circulantes.

Durante largo tiempo se consideró que los mastocitos solamente estaban involucrados en la patogénesis de las reacciones alérgicas, como anafilaxis y asma. También se los consideraba importantes en la defensa contra los parásitos. Estudios posteriores comprobaron que su acción es extraordinariamente compleja. Cumplen numerosas funciones en procesos fisiológicos y están asociados a diversas enfermedades que incluyen hipersensibilidad tipo I, procesos inflamatorios agudos y crónicos, así como remodelación de tejidos, cicatrización y angiogénesis.<sup>4</sup>

Presentan gránulos citoplasmáticos ligados a la membrana que contienen diversas moléculas con actividad biológica: serotonina, histamina, proteasas, quimioquinas y citoquinas, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), las interleuquinas (IL) 1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 y la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP 1-alfa y beta). Además, contienen proteoglicanos ácidos que fijan los colorantes básicos. Una significativa variedad en los gránulos puede ser detectada en un mismo tejido y aun en un único MC.

### Activación

Se pueden diferenciar dos tipos de activación según sea independiente o dependiente de IgE. En el contexto de la activación independiente de IgE encontramos que un número sorprendentemente amplio de organis-

Recepción: 2/9/2010 - Aprobación: 30/11/2010

Primera edición, [www.sicsalud.com](http://www.sicsalud.com): 24/1/2011

Segunda edición, ampliada y corregida: 20/5/2011

**Enviar correspondencia a:** María Teresa V. Di Girolamo, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Pcia. de Buenos Aires, Argentina  
vdigirol@med.unlp.edu.ar

mos y sus productos (bacterias, virus, superantígenos virales y bacterianos) activan los MC luego de su unión con los receptores tipo *tol1* de membrana.<sup>2</sup> Estos receptores tienen un papel esencial en el reconocimiento de agentes infecciosos al iniciar señales que llevan al desarrollo de la inmunidad innata y de la respuesta adaptativa. Los MC también son activados por otros estímulos como los componentes del sistema del complemento, elaborando mediadores proinflamatorios, quimiotácticos y citoquinas, principalmente IL-4, IL-6, IL-8 y TNF-alfa.

La activación dependiente de IgE se produce por el entrecruzamiento de las moléculas del receptor Fc  $\epsilon$  con la molécula de alta afinidad, cuando la inmunoglobulina fijada a las células se une a antígenos multivalentes.<sup>5</sup>

El fenómeno de activación puede ser parcial o gradual, dependiendo del mecanismo de acción o de la duración de la señal.

La activación de MC origina tres tipos de respuesta:

1. Secreción por exocitosis del contenido preformado en los gránulos: histamina, proteoglicanos y proteasas neutrales (triptasa y quimasa); citoquinas que se almacenan en los gránulos citoplasmáticos y se liberan inmediatamente después de la activación.

2. Síntesis y secreción de mediadores lipídicos: prostaglandinas y leucotrienos.

3. Liberación de mediadores que son sintetizados después de la activación: citoquinas, quimioquinas, factores angiogénicos y de crecimiento: factor de crecimiento derivado de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).<sup>3</sup>

### Subtipos de mastocitos

Los MC de roedores y seres humanos son muy heterogéneos debido al variado contenido de sus gránulos y a su localización tisular.

En roedores se establecieron dos principales subtipos sobre la base de su localización, los patrones de tinción histoquímica, el contenido de proteasas y su reactividad ante ciertas drogas antialérgicas: MC de tipo mucoso, cuyos gránulos almacenan principalmente condroitinsulfato y, en menor proporción, histamina y MC de tipo conectivo, cuyos gránulos almacenan heparina y pueden producir histamina.

A diferencia de los MC de roedores, los MC humanos no pueden distinguirse con métodos histoquímicos ya que ambos tipos contienen heparina y presentan por lo tanto una tinción similar. Con técnicas inmunohistoquímicas se distinguen también dos subpoblaciones: la subpoblación del pulmón y de la mucosa intestinal, con gránulos que contienen triptasa, y la subpoblación predominante en piel y submucosa intestinal, cuyos gránulos contienen proteasas neutras como triptasa, quimasa y carboxipeptidasa.

Cabe destacar que ambos subtipos se encuentran en todos los tejidos. Irani y col.<sup>6</sup> agregan un nuevo subtipo, formado por los MC cuyos gránulos contienen solamente quimasa.

Por otro lado, sabemos que el fenotipo de cada MC no es fijo, ya que se comprobó que, en determinadas condiciones, un subtipo puede transformarse en otro, variando la producción de citoquinas y factores de crecimiento.<sup>7</sup>

Existe también heterogeneidad en cuanto a la expresión de citoquinas en las distintas subpoblaciones de MC. La IL-4 se encuentra preferentemente en los MC de la piel; en cambio, la IL-5 y la IL-6 están restringidas a los MC del pulmón y la mucosa intestinal.

La maduración de MC tiene lugar en tejidos periféricos donde el microambiente determinaría su expresión genética y fenotípica.<sup>8</sup>

### Respuesta inflamatoria

Los MC son las células centinelas de la inmunidad innata y adaptativa. Por su localización y distribución son las primeras en detectar los diferentes patógenos e iniciar una respuesta contra ellos. Intervienen en la defensa del huésped contra bacterias, virus, hongos y parásitos.

Como mediadores de la inmunidad innata, expresan en su superficie receptores que reconocen patrones moleculares de las bacterias, los receptores tipo *tol1*.<sup>9</sup> Luego del reconocimiento de los distintos microorganismos, se activan y liberan TNF-alfa, IL-1 y aminas vasoactivas como la histamina, mediadores químicos que inician la respuesta inflamatoria. La histamina produce vasodilatación con aumento de la permeabilidad vascular y salida de plasma que forma, junto con la acumulación de neutrófilos, el exudado inflamatorio.

Las citoquinas producen activación de las células endoteliales, que comienzan a expresar moléculas de adhesión intercelular y liberan IL-8, quimiotáctica para leucocitos polimorfonucleares. Estos procesos son favorecidos por la distribución estratégica de los MC, cercanos a los vasos sanguíneos, linfáticos y superficies epiteliales.

Asimismo, reconocen y degradan bacterias opsonizadas por el fragmento C3b del complemento y por IgG, que se unen a sus receptores de superficie. Pueden modular la amplitud de la respuesta inflamatoria y promover la homeostasis a través de la síntesis de IL-10.<sup>10</sup>

Los MC intervienen también en la reparación del tejido dañado por la respuesta inflamatoria. La triptasa contenida en sus gránulos estimula la formación de vasos sanguíneos a través del crecimiento del endotelio vascular. La liberación, por parte de los MC, de FGF, VEGF y PDGF contribuye a la angiogénesis.

Además, estos factores de crecimiento inducen la proliferación de células epiteliales y fibroblastos que depositan colágeno y proteínas de la matriz extracelular y activan distintas metaloproteasas (MMP), interviniendo de esta forma en la reparación y remodelación de los tejidos afectados durante el proceso inflamatorio.<sup>7</sup>

### Enfermedades alérgicas

Los MC son células efectoras de la hipersensibilidad inmediata, luego de ser sensibilizadas por la unión con la inmunoglobulina (IgE) a través del receptor Fc específico. Esta IgE está asociada con distintas enfermedades alérgicas de las vías aéreas (rinitis alérgica, asma), de la piel (urticaria, dermatitis atópica) y en el aparato gastrointestinal (alergia alimentaria).

Las personas que tienen tendencia a sintetizar grandes cantidades de IgE en respuesta a alérgenos ambientales se denominan atópicas, mientras que los individuos normales suelen producir mayor cantidad de IgM o IgG y poca cantidad de IgE. La regulación de estas síntesis depende de la capacidad de cada individuo de desarrollar una respuesta de linfocitos Th2 frente a los alérgenos, debido a que las citoquinas producidas por estas células estimulan el cambio de isotipo hacia IgE.<sup>11</sup>

Esta tendencia a producir una respuesta de linfocitos Th2 depende de factores genéticos, de la naturaleza del antígeno y de los antecedentes de la exposición al antígeno. Los antígenos que provocan hipersensibilidad inmediata son proteínas o sustancias químicas unidas a proteínas, a las cuales las personas están expuestas en



forma continua. Los alérgenos corrientes son proteínas del polen, ácaros de polvo doméstico, ciertos alimentos y productos químicos como la penicilina. Estos alérgenos, a diferencia de los microorganismos, no estimulan la respuesta inmunitaria innata que provoca la activación de macrófagos y secreción de IL-12, inductora de linfocitos Th1. La activación continua de linfocitos T polariza la maduración hacia linfocitos Th2 que sintetizan IL-4 e IL-13.<sup>12</sup>

Los alérgenos son capturados por las células dendríticas de los epitelios y transportados a los órganos linfáticos periféricos, en los cuales se produce la presentación a los linfocitos T y la maduración a Th2. Estos linfocitos secretan la IL-5 que activa los eosinófilos y la IL-4 e IL-13 que inducen la síntesis de IgE. La IL-13 también estimula las células epiteliales con aumento de la secreción de moco, que es otra de las características de las enfermedades atópicas de las vías respiratorias.<sup>13</sup>

Los MC recubiertos por IgE unida al receptor son los principales responsables de las reacciones de hipersensibilidad en los tejidos. Poseen gránulos intracitoplasmáticos con moléculas que intervienen en las reacciones alérgicas y sintetizan mediadores lipídicos y citoquinas que provocan inflamación. La unión del alérgeno produce el entrecruzamiento de un número de IgE y de receptores suficientes para la activación de los MC.

La liberación de histamina, que se une a receptores específicos, produce contracción del endotelio vascular, aumento de la permeabilidad y estimula las células endoteliales para que sintetizen prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y óxido nítrico, moléculas que actúan sobre el músculo liso de los vasos produciendo vasodilatación. Por otra parte, la histamina produce contracción del músculo liso intestinal y bronquial provocando aumento del peristaltismo y broncospasmo cuando el antígeno es ingerido o aspirado.<sup>14</sup>

La histamina es rápidamente destruida por la histaminasa; sin embargo, la broncoconstricción es prolongada ya que intervienen otros mediadores sintetizados por los MC derivados del ácido araquidónico: leucotrienos y prostaglandinas. Pueden producir diferentes efectos sobre los vasos sanguíneos y el músculo liso bronquial. Las prostaglandinas (PGD<sub>2</sub>) que se unen a receptores de las células musculares y provocan vasodilatación están entre los mediadores lipídicos más importantes. Otro mediador lipídico, el leucotrieno C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) y sus productos derivados: D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> y C<sub>4</sub>, presentes en los MC de las mucosas (no en los del tejido conectivo), pueden provocar un broncospasmo prolongado en el asma. Se comprobó que hay mayor cantidad de MC en el músculo liso de las vías aéreas de pacientes con asma atópica.<sup>15</sup> Actualmente se utilizan drogas antileucotrienos para neutralizar sus efectos.

La activación de los MC induce la transcripción y liberación de citoquinas como IL-1, TNF-alfa, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 y factores estimulantes de colonias IL-3 y GM-CSF. El TNF-alfa actúa sobre el endotelio vascular y promueve la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria como selectina E, molécula de adhesión intracelular (ICAM), factores quimiotácticos para eosinófilos y linfocitos Th2. Por este motivo se los considera responsables del infiltrado inflamatorio en el asma.<sup>14</sup>

### Respuesta inmunitaria a parasitosis

Se calcula que alrededor del 30% de la población mundial sufre infestaciones parasitarias (protozoos, helmintos y ectoparásitos). La defensa contra las distintas infecciones por helmintos depende de la activación de linfocitos Th2 que favorecen la síntesis de IgE y la activación de eosinófilos. La IgE se une a la super-

ficie de los helmintos y activa los MC que liberan sus gránulos y junto con la desgranulación de los eosinófilos producen la destrucción o expulsión del parásito.<sup>16</sup>

En estas infecciones se observa una producción elevada de anticuerpos IgE específicos y eosinofilia. A pesar de que se realizaron numerosos estudios en animales de experimentación con respecto al papel que juegan los MC en la defensa contra los parásitos, se requieren investigaciones más profundas para dilucidar sus funciones específicas.<sup>17</sup>

### Inmunidad adaptativa

Actualmente está ampliamente aceptado que el papel de los MC no está restringido solamente a los procesos alérgicos. Además de ser células importantes en la inmunidad innata, cumplen funciones en la inmunidad adaptativa y se consideran las células bisagra entre ambos tipos de respuestas. Los MC se encuentran en la proximidad de los linfocitos T, no sólo en los tejidos periféricos sino también en los órganos linfáticos.<sup>9,18</sup> En la inmunidad adaptativa los MC promueven el reclutamiento de células inmunitarias a través de la producción de TNF-alfa y otros mediadores que inducen la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales. Intervienen en la maduración y migración de células dendríticas por la liberación de PGD<sub>2</sub>, reclutamiento de linfocitos T por la liberación de quimioquinas como CCL3, CCL4, CCL20 y la citoquina IL-16, y orientan la diferenciación de CD4+ a Th2, por la producción de IL-4.<sup>16</sup>

Recientes trabajos realizados con animales de experimentación demostraron que los MC expuestos a IL-4 e interferón gamma, adquieren características de células presentadoras de antígenos, expresando en su membrana moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y moléculas coestimuladoras de la familia B7. De esta manera pueden presentar antígenos a linfocitos, provocar su activación y proliferación, luego de la formación de la sinapsis inmunitaria, como sucede con las células profesionales presentadoras de antígenos.<sup>19</sup>

Los linfocitos T reguladores (Treg), CD4+CD25+Foxp3+ son fundamentales en el mantenimiento de la tolerancia periférica y el control de la respuesta inflamatoria a través de la secreción de IL-10 y factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta). Sin embargo, recientes estudios proponen que estas células, bajo distintos estímulos inflamatorios, pueden diferenciarse a linfocitos Th17 que elaboran IL-17. Los MC al mantener las señales inflamatorias y la síntesis de IL-6 por las células de la inmunidad innata y adaptativa favorecen el cambio de fenotipo a Th 17. La interacción MC-Treg, debida a la unión de las proteínas de membrana OX40L presente en los MC con su receptor OX40 en la membrana de linfocitos, inicia señales inhibitorias, bloqueando la función supresora.<sup>20</sup>

Otro mecanismo de inhibición de los Treg se produce después de la unión de la histamina liberada por los MC con receptores para H1 presentes en los linfocitos. Como consecuencia de esa interacción, los Treg expresan bajos niveles de CD25, poca transcripción del gen inhibidor Foxp3 y, por consiguiente, disminución de la síntesis de IL-10 y TGF-beta.<sup>21</sup>

Numerosos estudios han puesto en evidencia que los MC juegan un papel importante en enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple. La artritis reumatoidea se caracteriza por la inflamación crónica de la membrana sinovial que lleva a la destrucción del cartílago articular. Los MC intervienen en el proceso inflamatorio por la liberación de mediadores como IL-1, TNF-alfa y VEGF. Además, a

través de su complejo triptasa-heparina generan el reclutamiento de neutrófilos dentro del líquido sinovial y la activación de fibroblastos, y de metaloproteinasas que producen proteólisis de la matriz extracelular.<sup>22</sup>

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central en la cual se observa un infiltrado cerebral de linfocitos con predominio de Th1 y macrófagos que producen inflamación crónica y neurodegeneración. La secreción de IL-17 por los linfocitos Th17 y la activación de MC son cruciales en la patogenia de la enfermedad. Los MC activan los linfocitos T y permiten que penetren en el cerebro al sufrir una alteración de la barrera hematoencefálica, por la liberación de las quimioquinas CCL2, 3, 4 y 5 e IL 16 que reclutan linfocitos T hacia los sitios inflamatorios. La histamina liberada produce vasodilatación y promueve la activación de Th1 y Th2. Los MC constituyen la principal fuente de TNF-alfa, promotora de la inflamación presente en la enfermedad.<sup>23</sup>

### Mastocitos y cáncer

El microambiente tumoral es un factor importante en la tumorigénesis, la progresión tumoral y el establecimiento de metástasis. La evolución del cáncer depende fundamentalmente de las interacciones entre las células neoplásicas con los componentes del microambiente. Distintas variables, como el tipo y estadio de tumor o la presencia de receptores sobre las células determinan su evolución.<sup>24</sup> Se comprobó que tanto los tumores sólidos experimentales como los humanos están infiltrados por linfocitos T, linfocitos B, mastocitos, células dendríticas, células NK, células endoteliales y fibroblastos.<sup>25</sup>

La acumulación de MC en la periferia tumoral fue descrita por primera vez por Westphal en 1891,<sup>26</sup> y por lo general se los asoció a un mal pronóstico de la enfermedad. En realidad, la contribución de estas células a la evolución tumoral o su acción protectora es un tema complejo y difícil de esclarecer.<sup>7</sup> Los MC reclutados en la estroma después de su activación liberan una serie de mediadores capaces de modular el microambiente tumoral y, por consiguiente, el comportamiento de las células tumorales.<sup>2</sup>

Se propusieron dos hipótesis contradictorias sobre la función de los MC en la progresión tumoral. De acuerdo con la primera hipótesis, los MC estarían involucrados en el crecimiento del tumor y el establecimiento de metástasis; según la otra hipótesis, actuarían inhibiendo su desarrollo al provocar la muerte de las células malignas.<sup>28</sup>

Esta contradicción puede surgir debido a la heterogeneidad de los mediadores que elaboran y liberan los MC. El fenotipo del MC no es estático sino que presenta un patrón de secreción de acuerdo con el microambiente tumoral, con la habilidad de secretar mediadores en forma selectiva. Tienen funciones diferentes, desde angiogénesis a citotoxicidad, en distintas fases del crecimiento tumoral y hay variaciones en sus fenotipos en distintos tumores.<sup>4</sup>

Los mediadores que favorecen el crecimiento tumoral son: FGF, PDGF e IL-8. Otros factores promueven la angiogénesis: VEGF, TGF-beta, triptasa, quimasa y heparina. La triptasa además induce proliferación celular, aumento de la permeabilidad vascular y remodelación de la matriz extracelular, junto con MMP2 y MMP9, secretadas por la células de la estroma.<sup>29</sup>

### Melanomas

En los melanomas, el incremento de MC se asocia con mal pronóstico debido a la adquisición de un fenotipo angiogénico y con una gran densidad de microvasculatura y progresión tumoral.<sup>30</sup> La histamina derivada de los MC

estimula los queratinocitos que sintetizan prostaglandina E2, que favorece la síntesis de IL-10. La histamina además se une a los receptores de los linfocitos T, los cuales también liberan IL-10, que produce inmunosupresión, apoptosis de las células presentadoras de antígenos, inactivación de los linfocitos T específicos y, por consiguiente, la supresión de la respuesta inmunitaria a los antígenos del melanoma. Los MC de la estroma tumoral son la mayor fuente de VEGF, potente factor angiogénico, que promueve la mitosis de las células endoteliales y aumenta la permeabilidad vascular produciendo la extravasación de otros factores proangiogénicos en la matriz extracelular. Las células tumorales y las estromales secretan a su vez factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa) y PDGF, que mantienen la expresión de VEGF en los MC.<sup>31</sup>

### Cáncer de pulmón

En el cáncer de pulmón la relación entre la presencia de MC en la estroma tumoral y el pronóstico del tumor es contradictoria.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas representa el 80% de los tumores malignos de pulmón y dentro de esta denominación se encuentran el carcinoma de células escamosas, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. En todas estas variedades histológicas se detectó una subpoblación de MC que expresan VEGF dentro del tumor, la que se correlacionó con aumento de la microvasculatura.<sup>27</sup> Otros autores<sup>32</sup> sostienen que en estos tumores la presencia de MC y macrófagos en los islotes tumorales está asociada con supervivencia más prolongada. Se realizaron estudios para determinar si hay relación entre el pronóstico de los tumores y la angiogénesis y los resultados sugieren que la angiogénesis es un factor pronóstico independiente.<sup>33</sup>

### Neoplasias del tubo digestivo

En biopsias de pacientes con cáncer de páncreas se encontró mayor cantidad de MC y macrófagos en la zona peritumoral que en páncreas normales y esta presencia está directamente correlacionada con la progresión del tumor y las metástasis.<sup>34</sup> Los MC son las únicas células inflamatorias presentes en la primera etapa del tumor y se relacionan con el crecimiento de los islotes tumorales. Por inmunohistoquímica, los MC expresan en su superficie VEGF y FGFb responsables del aumento de la densidad de la microvasculatura. En modelos murinos de cáncer de páncreas se demostró que la presencia de MC es necesaria para la angiogénesis y el mantenimiento de la vascularización. La inhibición de la función de los MC restringe el crecimiento del cáncer pancreático.<sup>35</sup>

En el cáncer gástrico se demostró que en estadios avanzados de la enfermedad el tejido está más vascularizado que en estadios tempranos y el número de MC triptasa+ se incrementa de acuerdo con el grado histológico. Esta enzima promueve la degradación de la MEC, con la liberación de factores de crecimiento. Además favorece la proliferación de células endoteliales con formación de nuevos vasos sanguíneos.<sup>36</sup> Los MC expresan VEGF, el cual se halla ampliamente distribuido en el carcinoma gástrico y desempeña un papel importante en la promoción del crecimiento del tumor y sus metástasis ya que actúa en forma autocrina y paracrina.

Los MC representan un posible blanco terapéutico y la inhibición de su función puede ser utilizada para controlar el crecimiento y la angiogénesis en el carcinoma gástrico. Tras estudiar los mecanismos de la angiogénesis, se desarrollaron terapéuticas antiangiogénicas, como el

anticuerpo monoclonal humanizado bevacizumab (anti-VEGF), que combinado con drogas quimioterapéuticas, ha demostrado eficacia en pacientes con metástasis.<sup>37</sup>

En el carcinoma de células escamosas de esófago se encontró una correlación entre la densidad de la microvasculatura, la presencia de MC y comportamientos más agresivos del tumor.<sup>38</sup> Sin embargo, informes recientes no hallan relación entre la evolución de la enfermedad y el número de MC.<sup>39</sup>

### Tumores pelvianos

En el útero abundan los MC, especialmente en el miometrio. Su función en el útero normal se desconoce y según algunos investigadores son más numerosos en la fase secretora del endometrio.<sup>40</sup> En el adenocarcinoma de endometrio hay una estrecha correlación entre la cantidad de MC triptasa+ que favorecen la neovascularización y la progresión del tumor.<sup>41</sup> Sobre la base de estos hallazgos surge la posibilidad de usar tratamientos antiangiogénicos en el cáncer de endometrio.<sup>42</sup>

### Neoplasias hematológicas

En tumores hematológicos también se encontró relación entre la densidad de MC con el aumento de la microvasculatura, como se comprobó en el linfoma no Hodgkin de células B, el mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica de células B.<sup>4</sup>

### Cáncer de mama

Estudios realizados en carcinoma mamario demostraron la asociación entre MC y buen pronóstico de la enfermedad.<sup>43</sup> Dabiri y col.,<sup>44</sup> en un estudio de 438 pacientes con cáncer de mama, demostraron una fuerte correlación entre la presencia de MC y un pronóstico favorable. Los MC peritumorales pueden secretar IL-4 y enzimas proteolíticas que producen apoptosis de las células tumorales.<sup>45</sup> En el ganglio centinela de pacientes con carcinoma mamario se encontró un aumento de la densidad de la microvasculatura asociada con micrometástasis, en comparación con los ganglios sin metástasis.<sup>46</sup> En otros estudios se encontró un aumento del número de MC triptasa+ relacionados con la densidad de la microvasculatura en estadios tempranos del carcinoma mamario.<sup>47</sup> Otros autores indican que la presencia de triptasa promueve la migración e invasión de células tumorales.<sup>48</sup>

### Otros tumores

En cuanto al cáncer colorrectal, las investigaciones encuentran relación entre el número de MC infiltrantes y mejor pronóstico, debido a la acción citotóxica sobre las células tumorales.<sup>49</sup> Estudios más recientes, sin embargo, ponen de manifiesto que los MC asociados con tumores sólidos favorecen la progresión tumoral, posiblemente debido al aumento de la vascularización por la liberación de factores angiogénicos. En el cáncer rectal la vascularización se observa muy aumentada en la zona de invasión de la neoplasia.<sup>50</sup> También se encontró mayor número de MC en la estroma peritumoral, en relación con el tejido sano adyacente, y disminución de su número cuando la neoplasia es menos diferenciada.<sup>51</sup>

Johansson y col.,<sup>52</sup> que estudiaron pacientes con cáncer de próstata no tratados con seguimiento a largo plazo de su enfermedad, consideran los MC como un marcador de pronóstico independiente en este tumor. Describieron diferencias en los MC intratumorales y peritumorales. Los primeros regulan en forma negativa la angiogénesis y el crecimiento del tumor, mientras que los peritumorales es-

timulan el crecimiento del carcinoma prostático. Esto es debido a que los MC de la estroma peritumoral expresan altos niveles del factor angiogénico FGF.

La cantidad de MC es similar en el cuello uterino normal y en lesiones neoplásicas intraepiteliales.<sup>53</sup> Estudios recientes demostraron que en el carcinoma escamoso invasor los MC crean un microambiente favorable para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y que existe relación entre el número de células y la densidad de la microvasculatura.<sup>54</sup>

### Mecanismo de acción en tumores

La inflamación y la angiogénesis están estrechamente relacionadas. Durante la inflamación, las células inmunitarias, incluyendo macrófagos, linfocitos y mastocitos, sintetizan y secretan factores proinflamatorios que promueven la neovascularización. Las células tumorales están, como se dijo antes, rodeadas por células inflamatorias que se comunican a través de una compleja red de vías de señalización intracelulares, moléculas de adhesión intercelular, citoquinas, quimioquinas y sus receptores.<sup>4</sup> Los MC liberan triptasa, que estimula la proliferación de células endoteliales, promueve la formación de tubos vasculares y degrada la matriz de tejido conectivo, para proporcionar espacio para el crecimiento de la nueva vasculatura.

La triptasa puede actuar en forma indirecta por activación de las MMP y el activador del plasminógeno, los cuales degradan la MEC con la consiguiente liberación de VEGF o FGF2 anclados en la matriz. Otros mediadores de los MC tienen capacidad angiogénica, como histamina, heparina, IL-8, TNF-alfa, TGF-beta.<sup>55</sup>

Los MC constituyen una fuente de distintas proteasas que provocan la ruptura de la MEC e incrementan la diseminación de las células tumorales. Este proceso libera factor de crecimiento de *stem cell* (SCF) que incrementa la migración y proliferación de células endoteliales y promueve la angiogénesis y la progresión tumoral.<sup>56</sup> En varios tumores sólidos humanos se observó que su presencia se correlaciona fundamentalmente con la densidad de la microvasculatura.

Los MC intervienen en la inmunosupresión del microambiente tumoral por inducir tolerancia en los linfocitos T, por el reclutamiento de linfocitos Treg que liberan IL-10 y de células dendríticas tolerógenas. La iniciación de una respuesta inmunitaria antitumoral específica depende de la presentación de antígenos tumorales por las células dendríticas a los linfocitos T específicos en los ganglios linfáticos regionales. Los MC y las células dendríticas se hallan en lugares similares y son considerados la primera línea de defensa del huésped. Ambos intervienen y actúan como puente entre la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.<sup>57</sup> Los MC expresan PDL1 y PDL2 (*programmed death L*) que son ligandos inhibidores para los receptores PD1 y PD2 presentes en los linfocitos T. Se observó que las células dendríticas que infiltran tumores expresan altos niveles de estos ligandos. Al producirse la unión entre ambas células a través de estas proteínas, las células dendríticas se vuelven tolerógenas y contribuyen a la evasión tumoral.<sup>58</sup>

### Conclusiones

En los últimos años se logró una mejor comprensión de la biología de los MC en estudios realizados *in vitro* y con animales de experimentación. Además de intervenir en las reacciones alérgicas juegan un papel importante en la inflamación, en la remodelación de los tejidos y en las reacciones de autoinmunidad. En los tumores malignos hu-

manos hay datos contradictorios, ya que se correlacionan en forma positiva o negativa con la progresión tumoral. Una comprensión más completa de la función de los MC

en las diversas enfermedades en las que interviene podría ayudar a la elaboración de nuevas estrategias que tengan como blanco estas células.

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

*Las autoras no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Ehrlich P. Beiträge zur Theorie und Praxis der Histologischen Färbung, Tesis doctoral, Leipzig University, 1878.
- Metz M, Maurer M. Mast cells-key effector cells in immune responses. *Trends Immunol* 28:234-41, 2007.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 6ta edición. Elsevier, España, 2008.
- Ribatti D, Crivellato E. The controversial role of mast cells in tumor growth. *Int Rev Cell Mol Biol* 275:89-131, 2009.
- Crivellato E, Ribatti D. The mast cell: an evolutionary perspective. *Biol Rev Camb Philos Soc* 85(2):347-60, 2010.
- Irani AM, Schwartz LB. Human mast cell heterogeneity. *Allergy Proc* 15:303-8, 1994.
- Heib V, Becker M, Taube C, Stassen M. Advances in the understanding of mast cell function. *BJH* 142:683-94, 2008.
- Moon TC, St Laurent CD, Morris KE y col. Advances in mast cell biology: new understanding of heterogeneity and function. *Mucosal Immunol* 3(2):111-28, 2010.
- Hershko AY, Rivera J. Mast cell and T cell communication; amplification and control of adaptive immunity. *Immunol Letters* 128:98-104, 2009.
- Palker TJ, Dong G, Leitner W. Mast cells in innate and adaptive immunity to infection. *Eur J Immunol* 40:13-8, 2010.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 125:73-80, 2010.
- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 454:445-54, 2008.
- Brown JM, Metcalfe TM. The mast cell and allergic diseases: role in pathogenesis and implications for therapy. *Clin Exp Allergy* 38:4-18, 2008.
- Crivellato E, Travan L, Ribatti D. Mast cells and basophils: A potential link in promoting angiogenesis during allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 151:89-97, 2010.
- Carroll NG, Mutavctzic S, James AL. Distribution and degranulation of airway mast cells in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 19:879-85, 2002.
- Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *Eur J Immunol* 40:1843-51, 2010.
- Ierna MX, Scales HE, Saunders KL, Lawrence CE. Mast cell production of IL-4 and TNF may be required for protective and pathological responses in gastrointestinal helminth infection. *Mucosal Immunol* 1:147-55, 2008.
- Brown MA, Sayed BA, Christy A. Mast cells and the adaptive immune response. *J Clin Immunol* 28:671-6, 2008.
- Gaudenzio N, Espagnolle N, Mars LT, Liblau R, Valitutti S, Espinosa E. Cell-cell cooperation at the T helper cell/mast cell immunological synapse. *Blood* 114:4979-88, 2009.
- Piconese S, Gri G, Tripodo C y col. Mast cells counteract regulatory T-cell suppression through interleukin-6 and OX40-OX40L axis toward Th17-cell differentiation. *Blood* 114:2639-48, 2009.
- Forward NA, Furlong SJ, Yang Y, Lin TJ, Hoskin DW. Mast cells down-regulate CD4+ CD25+ T regulatory cell suppressor function via histamine H1 receptor interaction. *J Immunol* 183:3014-22, 2009.
- Kichul Shin PA, Nigrovic JC y col. Mast cells contribute to autoimmune inflammatory arthritis via their tryptase-heparin complexes. *J Immunol* 182(1):647-56, 2009.
- Theoharides TC, Kempuraj D, Kourelis T Manola A. Human mast cells stimulate activated T cells. Implications for multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1144:74-82, 2008.
- Witz IP. The tumor microenvironment: The making of a paradigm. *Cancer Microenviron* 2:9-17, 2009.
- Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 9:239-52, 2009.
- Westphal E. *Über mastzellen* Berlin, Tesis doctoral. Hirschwald Press, 1891.
- Carlini MJ, Dalurzo MC, Lastiri JM y col. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol* 41(5):697-705, 2010.
- Theoharides TC, Conti P. Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. *Trends Immunol* 25:235-41, 2004.
- Crivellato E, Nico B, Ribatti D. Mast cell contribution to tumor angiogenesis: a clinical approach. *Eur Cytokine Netw* 20:197-206, 2009.
- Guidolin D, Crivellato E, Nico B, Andreis PG, Nussdorfer GG, Ribatti D. An image analysis of the spatial distribution of perivascular mast cells in human melanoma. *Int J Mol Med* 17(6):981-7, 2006.
- Ch'ng S, Wallis RA, Yuan L, Davis PF, Tan ST. Mast cells and cutaneous malignancies. *Mod Pathol* 19:149-59, 2006.
- Welsh TJ, Green RH, Richardson D, Waller DA, O'Byrne KJ, Bradding P. Macrophage and mast-cell invasion of tumor cell islets confers a marked survival advantage in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 23:8959-67, 2005.
- Dundar E, Oner U, Cengiz Peker B, Metintas M, Isiksoy S, Ak G. The significance and relationship between mast cells and tumour angiogenesis in non-small cell lung carcinoma. *J Int Med Res* 36(1):88-95, 2008.
- Mahadevan D, Von Hoff DD. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* 6:1186-97, 2007.
- Theoharides TC. Mast cells and pancreatic cancer. *N Engl J Med* 358(17):1860-1, 2008.
- Ribatti D, Guidolin D, Marzullo A y col. Mast cells and angiogenesis in gastric carcinoma. *Int J Exp Path* 91(4):360-6, 2010.
- Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH y col. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 24:5201-6, 2006.
- Elpek GO, Aksoy NH, Dertsiz L, Dermican A, Keles N. The prognostic relevance of angiogenesis and mast cells in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *J Clin Pathol* 54:940-4, 2001.
- Tinge B, Molin D, Bergqvist M, Ekman S, Bergström S. Mast cells in squamous cell esophageal carcinoma and clinical parameters. *Cancer Genomics Proteomics* 7:25-9, 2010.
- Gupta RK, Schueller ES. Acid mucopolysaccharide and mast cells variations in human endometrium and some uterine tumors. *Obstet Gynecol* 30:510-7, 1976.
- Ribatti D, Finato N, Crivellato E et al. Neovascularization and mast cells with tryptase activity increase simultaneously with pathological progression in human endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 193(6):1961-5, 2005.
- Benitez-Bribiesca L, Wong A, Utrera D, Castellanos E. The role of mast cell tryptase in neoangiogenesis of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. *J Histochem Cytochem* 49(8):1061-2, 2001.
- Rajput AR, Turbin DA, Cheang MC y col. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. *Breast Cancer Res Treat* 107:249-57, 2008.
- Dabiri S, Hunstman D, Makretsov N y col. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favourable prognosis. *Mod Pathol* 17:690-5, 2004.
- Amini RM, Aaltonen K, Nevanlinna H y col. Mast cells and eosinophils in invasive breast carcinoma. *BMC Cancer* 7:165-79, 2007.
- Ribatti D, Finato N, Crivellato E y col. Angiogenesis and mast cells in human breast cancer sentinel lymph nodes with and without micrometastases. *Histopathology* 51:837-42, 2007.
- Ranieri G, Ammendola M, Patruno R y col. Tryptase-positive mast cells correlate with angiogenesis in early cancer patients. *Int J Oncol* 35(1):115-20, 2009.
- Xiang M, Zhao F, Lu H, Chen S, Yin L. Mast cell tryptase promotes breast cancer migration and invasion. *Oncology Reports* 23:615-9, 2010.
- Tan S, Fan Y, Luo H, Shen Z. Prognostic significance of cell infiltrations of immunosurveillance in colorectal cancer. *World Gastroenterol* 11:1210-4, 2005.
- Gulubova M, Vlaykova T. Prognostic significance of mast cell number and microvascular density for the survival of patients with primary colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 24:1265-75, 2009.
- Kashiwase Y, Inamura H, Morioka J, Igarashi Y, Kawai-Kowase, Kurosawa M. Quantitative analysis of mast cells in benign and malignant colonic lesions: immunohistochemical study on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Allergol Immunopathol* 36(5):271-6, 2008.
- Johansson A, Rudolfsson S, Hammarsten P y col. Cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. *Am J Pathol* 177(2):1031-41, 2010.
- Cabanillas-Saez A, Schaleper JA, Micovani SM, Rudolph MI. Characterization of mast cells according to their content of tryptase and chymase in normal and neoplastic human uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 12:92-8, 2002.
- Wilk M, Liszka L, Palén P, Gabriel A, Laudanski P. Intensity of angiogenesis and mast cell infiltration in cervical intraepithelial and invasive lesions-are they correlated? *Pathol Res Pract* 206(4):217-22, 2010.

# Enfoque de las causas no orgánicas de dolor abdominal recurrente en niños

## *Focus on non-organic recurrent abdominal pain in children*



**Gösta Alfvén**

Associate Professor. Children and Pain Treatment. Karolinska University Hospital, Norsborg, Suecia

### Abstract

*Recurrent abdominal pain of non-organic origin is common among children. The majority of these children suffer from negative stress causing the pain. This article highlights the importance of an open-minded investigation of the etiology of the pain. It presents the diagnostic criteria for psychosomatic pain, describes the physical signs of stress and indicates important areas and mechanisms of stress in the brain and body. Two psychosoma treatment studies, one published earlier and a new one, are presented. Although the results are promising, further studies are recommended.*

**Key words:** stress, psychosomatic disorder, recurrent abdominal pain, treatment



Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Resumen

El dolor abdominal recurrente de causa no orgánica es frecuente en los niños. La mayoría de ellos padecen de estrés negativo, que provoca el dolor. En este artículo se destaca la importancia de mantener una mentalidad abierta al momento de encarar la investigación de la etiología del dolor. Se presentan los criterios diagnósticos del dolor psicósomático. Se describen los síntomas físicos del estrés. Se indican las áreas importantes y los mecanismos del estrés en la mente y en el cuerpo. Se discuten dos estudios, uno publicado anteriormente y otro más reciente, acerca del tratamiento psicósomático. Los resultados son alentadores por lo que se recomiendan más investigaciones.

**Palabras clave:** estrés, trastorno psicósomático, dolor abdominal recurrente, tratamiento

### Introducción

El dolor abdominal recurrente es un problema habitual en la infancia.<sup>1-3</sup> Su etiología es multifactorial. En aproximadamente el 1% de los casos se hallará una causa quirúrgica,<sup>4,5</sup> en el 10% al 20%, una médica,<sup>4-6</sup> y en alrededor del 50%, una psicósomática.<sup>5</sup>

Para un tratamiento adecuado, el proceso diagnóstico es un primer paso importante, no sólo para llegar a un diagnóstico, sino también para establecer una buena relación profesional/paciente, que incluya la comprensión hacia el niño y su familia y la colaboración con el paciente que sufre el dolor. Esto reducirá las tensiones y preocupaciones relacionadas con el dolor, tanto del niño como de sus padres. En los casos de etiología psicósomática, esto será un buen principio para entender, cuidar y tratar al niño que sufre un estrés negativo.

Dado que es habitual que llegar a un diagnóstico demore cierto tiempo, este proceso deberá ser paralelo a una búsqueda de posibles orígenes no orgánicos del dolor. Esto es especialmente cierto cuando se presume un diagnóstico psicósomático. Si no, el riesgo es que exista un trastorno orgánico no identificado que reduzca el umbral del dolor, como la intolerancia a la lactosa, la en-

fermedad celíaca y las alergias, y que puede llevar a la sospecha errónea de una causa psicósomática.

La genética, las experiencias previas, los factores familiares y ambientales, así como la inflamación y el estrés, contribuyen a la aparición de la enfermedad y de su expresión. Esto ha sido reconocido para los trastornos funcionales, pero los factores biopsicosociales también juegan un papel en los trastornos orgánicos. Cornelio Celso (25-30 AC-45-50 DC) afirmó hace unos 2 000 años: "Por sobre todo, nada tiene un origen único; más bien, aquello que parece haber contribuido en mayor medida a un efecto en particular, debe ser identificado como su causa".

El dolor no orgánico también se denomina dolor funcional.<sup>7</sup> Sin embargo, con frecuencia el dolor recurrente no orgánico tiene su claro origen en una situación prolongada de estrés negativo, como una familia disfuncional, acoso escolar y ansiedad secundaria a altas demandas en relación con la tarea escolar.<sup>3</sup> Si es así, es importante determinarlo, y esto puede guiar también las decisiones terapéuticas.

El concepto de psicósomático es un concepto antiguo, que se refiere a los síntomas inducidos por el estrés, y se origina en el siglo XIX. Este concepto se volvió controvertido en la década de 1980 debido a un mal uso de éste. Sin embargo, con el empleo de criterios diagnósticos estrictos, nos aporta una herramienta para diferenciar el dolor, principalmente debido a estrés negativo, de lo que no es dolor. En este último caso, corresponde una búsqueda más profunda de una causa orgánica. Cuando el estrés negativo es la causa principal del dolor, puede establecerse una clara comprensión de la etiología, lo cual reduce las preocupaciones y nos brinda información acerca del tratamiento a seleccionar.

Recepción: 14/6/2010 - Aprobación: 2/12/2010  
Primera edición, [www.siiicsalud.com](http://www.siiicsalud.com): 22/3/2011  
Segunda edición, ampliada y corregida: 9/6/2011

Enviar correspondencia a: Gösta Alfvén, Karolinska University Hospital, SE-145 01, Norsborg, Suecia  
[gosta.alfven@karolinska.se](mailto:gosta.alfven@karolinska.se)

Las premisas y los criterios para un diagnóstico psicósomático son los siguientes:<sup>5</sup>

### Premisas

I. Al menos un episodio de dolor abdominal recurrente por mes, lo suficientemente grave como para afectar las actividades del niño por al menos tres meses.<sup>8</sup>

II. La exclusión de un proceso orgánico.

III. La presencia de al menos seis de los siete criterios que se detallan a continuación:

### Criterios

-Aparición o empeoramiento de estrés negativo antes de la aparición del dolor recurrente.

-Paralelismo entre el dolor y el estrés negativo crónico.

-Mejoría o ausencia de dolor durante los períodos de estrés negativo crónico disminuido o ausente.

-Inducción del dolor con el estrés agudo.

-Aparición de los ataques de dolor en relación con estrés agudo.

-Un seguimiento prolongado del niño, de al menos seis meses.

-Acuerdo entre el médico y los padres acerca del diagnóstico.

El diagnóstico queda establecido cuando se cumplen seis de estos siete criterios; si se cumplen cinco, el diagnóstico se considera probablemente psicósomático.

### Signos clínicos de estrés y dolor

La creencia de que el estrés con dolor no presentará signos físicos es común. Esta no es mi experiencia. Existen muchos signos que pueden respaldar un diagnóstico psicósomático. Uno puede presumir la presencia de estrés negativo sobre la base de la palidez de la cara, de una mirada de preocupación y de la tensión de los músculos faciales. Los músculos de todo el cuerpo reaccionan intensamente al estrés, se excitan con el despertar, el frío excesivo y los sobresaltos. Esto resulta en un patrón de músculos tensos y dolorosos, llamado patrón de puntos dolorosos de estrés (Figura 1).<sup>9</sup> Cuando la situación se prolonga, el sistema del dolor reacciona con sensibilización, lo que lleva a la alodinia cutánea y del sistema gastrointestinal y, en una etapa posterior, a la aparición de fibromialgia (FM).<sup>10</sup>

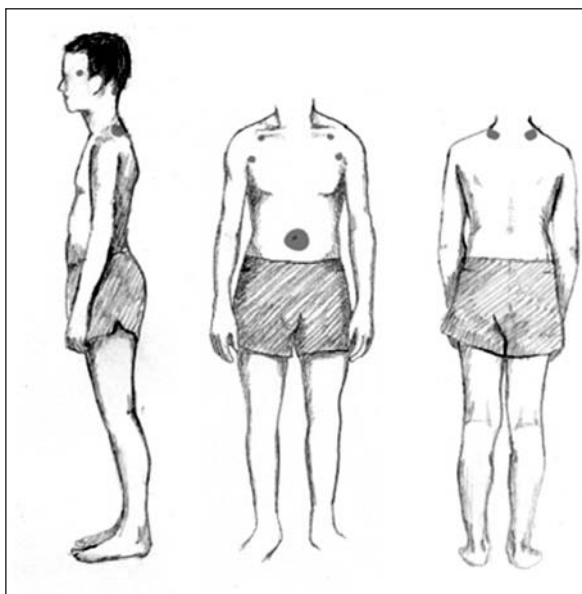


Figura 1. Patrón de puntos abdominales dolorosos.

### Tratamiento

En el caso de haber una causa orgánica, la adecuada intervención quirúrgica o médica aliviará o eliminará el dolor. En caso de haber una etiología no orgánica desconocida, se recomienda la terapia cognitiva, que ayudará al niño a vivir mejor con su dolor.<sup>11</sup> Los tratamientos alternativos, como hipnosis, yoga, acupuntura, visualizaciones guiadas y estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS),<sup>12</sup> también pueden ser de ayuda.

El dolor psicósomático es un trastorno del cuerpo y del alma. El estrés y el proceso del dolor tienen lugar tanto en el sistema nervioso central como en el cuerpo. El tratamiento probablemente sea óptimo si se dirige al cuerpo y al alma.

### Tratamiento psicósomático

#### Antecedentes

El tratamiento psicósomático se basa en el conocimiento actual acerca de cómo el cuerpo y el sistema nervioso central reaccionan e interactúan en la salud y durante el estrés. Las siguientes estructuras neurológicas y sistemas son de capital importancia: 1) El sistema nervioso interoceptivo le informa al cerebro sobre el estado fisiológico del cuerpo.<sup>13</sup> La interocepción se vuelve consciente en la ínsula y esto es crucial para la comprensión del sí mismo. El sistema interoceptivo también se conecta con la corteza prefrontal y cingulada, que son fundamentales para la toma de decisiones.<sup>14</sup> 2) El sistema de las neuronas espejo es la base para la empatía y la interacción social.<sup>15,16</sup> 3) La amígdala, la ínsula y las cortezas prefrontal y cingulada son las áreas principales para la percepción y activación del estrés.<sup>17,18</sup> El proceso pulsátil de la conciencia involucra principalmente al tálamo y la corteza cerebral.<sup>19</sup>

Si bien el propósito principal del estrés es aumentar la capacidad del organismo de lidiar con las dificultades y las situaciones amenazantes, el estrés negativo prolongado tiene consecuencias desfavorables. Generará preocupaciones con pensamientos y sentimientos del estrés negativo que resultan en una disfunción del sistema interoceptivo y del sistema de las neuronas espejo, y se creará un círculo vicioso entre las reacciones por estrés en el alma y en el cuerpo, con lo cual empeora el trastorno. El estrés reduce la actividad en la ínsula, con consecuencias negativas en la regulación de la salud.<sup>20</sup> El estrés influye negativamente sobre la actividad del sistema de las neuronas espejo y, por ende, en la capacidad de empatía e interacción social.<sup>16</sup>

Cuatro objetivos importantes en el tratamiento del dolor psicósomático son disminuir el estrés negativo, aumentar la capacidad de lidiar con él, estimular positivamente el sistema interoceptivo y el de las neuronas espejo.

#### Aspectos teóricos

El tratamiento psicósomático se ha inspirado en, y elaborado desde, diversas fuentes, entre ellas la psicología consultiva, la terapia cognitivo-conductual y distintas terapias físicas. El tratamiento psicósomático comprende cuatro partes: (a) la mejora de la relación del niño o adolescente con el terapeuta, consigo mismo y con los síntomas; (b) el tratamiento del cuerpo; (c) el tratamiento psicológico; y (d) la mejora de la situación psicosocial del niño.

La reducción de los niveles de estrés tendrá efectos emocionales y cognitivos positivos y activará el sistema de las neuronas espejo, lo que derivará en mayor empatía e interacción social. La estimulación suave del cuerpo disminuirá el estrés y mejorará la conciencia de la información fisiológica del cuerpo, lo que a su vez aumentará el

bienestar y mejorará la toma de decisiones. El masaje de los músculos y la piel estimularán la secreción de oxitocina y endorfinas con un efecto de relajación y disminución del dolor. La respiración relajada y concentrada reducirá el estrés y estimulará la conciencia fisiológica, y los ejercicios de equilibrio estimularán la interacción entre los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo a través del cuerpo caloso, con lo que mejorará el equilibrio entre el proceso del pensamiento y las emociones. Los ejercicios de equilibrio/estabilidad pueden incrementar la experiencia física y mental de estabilidad, fuerza, representación psicológica y la autoestima. La actividad física adaptada individualmente por un fisioterapeuta con conocimientos de la interacción entre el cuerpo y el alma puede ser positiva para disminuir el estrés y aumentar la autoestima y bienestar físicos.

**Tabla 1.** Los cambios en los PD de estrés y los PDFM entre la inclusión (0) y al año de seguimiento (1).

	Promedio	Intervalo	p
PD de estrés 0	8.9	7 a 9	
PD de estrés 1	5.0	0 a 9	< 0.01
PDFM 0	9.6	2 a 18	
PDFM 1	5.4	0 a 15	< 0.01

## Dos estudios sobre el tratamiento psicossomático

Se comentan dos estudios sobre el tratamiento psicossomático. El primero se llevó a cabo entre 2004 y 2006 (estudio de tratamiento 1) y se llevó a cabo en colaboración con un especialista en psicología entrenado en fisioterapia y bajo la supervisión de un psicólogo experto interesado en el tratamiento psicossomático. Se incluyeron en este estudio 35 participantes de entre 6 y 18 años de edad, 10 niños y 25 niñas, con un promedio de duración del dolor de 33 meses (12 a 60). El resultado se evaluó mediante una escala de dolor según su intensidad, y la duración y frecuencia de un ataque aislado de dolor.

El efecto del tratamiento también se evaluó en función de la suma de los puntos dolorosos de estrés (PDE) al inicio del seguimiento y durante éste. Los PDE hacen referencia a un patrón de puntos dolorosos en relación con la reacción al estrés, de dolor abdominal y cefaleas recurrentes de origen psicossomático (Figura 1).<sup>9</sup>

El estudio de tratamiento 2 se llevó a cabo durante 2007 y 2008. Todos los niños incluidos cumplían con los criterios diagnósticos de dolor abdominal recurrente psicossomático y recibieron tratamiento psicossomático. Este fue administrado por la fisioterapeuta Ulrika Wallbing, entrenada en terapia psicossomática, y bajo la supervisión del mismo psicólogo que en el estudio 1.<sup>21</sup> El seguimiento se hizo mediante tres criterios de valoración: ausencia de dolor al menos en el último mes de seguimiento, suma de los PDE (0-9) y de los puntos dolorosos con el patrón observado en la FM,<sup>22</sup> es decir, la suma de los PDFM (0-18). El estudio incluyó 15 participantes, con una media de edad de 12.1 años (entre 7 y 15), 3 niños y 12 niñas, con un promedio de duración del dolor de 25.2 meses (3

a 60). No hubo grupo de control. Esta es la primera vez que se presentan los resultados de este estudio.

**Tabla 2.** Las diferencias en los puntajes de PD de estrés y los PDFM para los niños con ausencia de dolor (n = 11) y aquellos con dolor (n = 4).

	Ausencia de dolor		Con dolor		p
	Promedio	Intervalo	Promedio	Intervalo	
PD de estrés 1	3.7	0 a 8	8.5	7 a 9	< 0.05
PDFM 1	3.4	0 a 10	10.8	12 a 15	< 0.05

## Resultados

Luego de un año de seguimiento, el tratamiento del estudio 1 resultó en una disminución del puntaje del dolor, de 7 (4-9) a 2.9 (0-5), lo que fue significativamente mejor que lo observado en el grupo que recibió sólo fisioterapia (n = 23) (p < 0.05) y en el grupo (n = 18) que recibió cuidados habituales (p < 0.05). La suma de los PDE se redujo significativamente de 6.4 (0-8) a 4.0 (0-8) (p < 0.01).<sup>21</sup>

En el seguimiento del estudio de tratamiento 2, 111 niños (76%) estuvieron sin dolor durante al menos un mes, y las sumas de los PDE y los PDFM se redujeron significativamente (Tabla 1). Los niños sin dolor tuvieron sumas de los PDE y de PDFM significativamente menores (Tabla 2).

## Discusión

Ninguna de las dos investigaciones se llevó a cabo según el patrón de referencia, es decir, el estudio aleatorizado y controlado (EAC). El tratamiento de un trastorno debiera basarse en tres premisas: el conocimiento de la etiología del trastorno; la existencia de una fundamentación teórica para la efectividad del tratamiento, y resultados positivos de un EAC. Para el caso del tratamiento psicossomático, las dos primeras premisas se cumplieron. El estrés negativo prolongado puede provocar dolor recurrente y sabemos cómo puede reducirse el estrés que genera trastornos en el cerebro y en el cuerpo. El tratamiento psicossomático se dirige a disminuir el estrés negativo y utiliza el conocimiento neurobiológico. Los dos estudios presentados, en forma resumida, respaldan la efectividad del tratamiento psicossomático. En ellos, la mejoría se determinó mediante el cambio en los puntajes de dolor en el estudio 1, la ausencia de dolor durante un mes en el estudio 2, y la suma de los PDE entre la inclusión y el seguimiento; en el segundo, también se contemplaron los cambios en la suma de los PDFM.

## Conclusiones

Ninguna de las evaluaciones del dolor, el puntaje en el estudio 1 y la ausencia de dolor en el estudio 2, han sido validadas y su confiabilidad aún no se ha probado. Los PDE han demostrado confiabilidad<sup>9</sup> y validez<sup>21</sup> así como las investigaciones de FM.<sup>22</sup>

Los dos estudios son relativamente pequeños por lo que los resultados deben ser confirmados en un EAC.

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

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Perquin CW et al. The natural course of chronic benign pain in childhood and adolescence: a two-year population-based follow-up study. *Eur J Pain* 7(6):551-559, 2003.
- Petersen S, Brulin C, Bergstrom E. Recurrent pain

- symptoms in young schoolchildren are often multiple. *Pain* 121(1-2):145-150, 2006.
- Hjern A, Alfvén G, Östberg V. School stressors, psychological complaints and psychosomatic pain. *Acta Paediatr* 97(1):112-117, 2008.
- Apley J. *The Child with Abdominal Pains*. 1975,

Oxford: Blackwell.

- Alfvén G. One hundred cases of recurrent abdominal pain in children: diagnostic procedures and criteria for a psychosomatic diagnosis. *Acta Paediatr* 92(1):43-49, 2003.

# Estudio prospectivo observacional de pacientes con formas graves de enfermedad tipo influenza

## *Critically ill patients with influenza-like illness. Prospective observational study*



### Alfredo Sánchez Padrón

Profesor Principal de Medicina Intensiva y Emergencias. Profesor Auxiliar de Medicina Interna. Clínico e intensivista UTIp. Medicina Interna y Medicina Intensiva y Emergencias. Hospital Universitario Dr. Faustino Pérez, Matanzas, Cuba

**Manuel Somoza García**, Profesor Instructor Cuidados Intensivos y Emergencias, Hospital Universitario Dr. Faustino Pérez, Matanzas, Cuba.

**Silvia González Cobo**, Máster Urgencias Médicas, Hospital Universitario Dr. Faustino Pérez, Matanzas, Cuba.

**Diana González Rodríguez**, Profesora Auxiliar de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Dr. Faustino Pérez, Matanzas, Cuba.

**Maricel Bello Vega**, Profesora Auxiliar de Medicina Intensiva y Emergencias, Hospital Universitario Dr. Faustino Pérez, Matanzas, Cuba.

**Beraldo Mercader Rosell**, Profesor Instructor Medicina Intensiva y Emergencias, Hospital Universitario Dr. Faustino Pérez, Matanzas, Cuba.

### Abstract

**Context:** *The clinical aspects of a serious influenza-like illness outbreak during the first 120 days in an intensive care unit were reviewed.* **Objective:** *To describe baseline characteristics and clinical complications of influenza like-illness in critically ill patients admitted to an intensive care unit in Matanzas, Cuba.* **Methodology:** *Observational and prospective study of 75 critically ill patients with influenza-like illness between August 19 and December 16, 2009.* **Demographic data, comorbid conditions, illness progression, and clinical complications were collected using a piloted case report form.** **Results:** *Critical illness occurred in 75 of 6 054 adults (1.2%) admitted with serious influenza-like illness. Overall mortality among critically ill patients at 120 days was 21.3% and 6.6% in the obstetric population. Patients were young (57/76%) and female (50/87.7%). Pregnancy and puerperium were frequent antecedents (44/58.6%). Nonpulmonary acute organ dysfunction was uncommon except for cardiovascular system dysfunction (41.3%). Acute kidney failure, acute lung injury/acute respiratory distress syndrome and septic shock had a high case-fatality rate. Clotting disorders were uncommon.* **Conclusion:** *Serious influenza-like illness occurred frequently in young women. The association with severe complications was uncommon but had a high case-fatality rate.*

**Key words:** influenza like illness, influenza A H1N

### Resumen

**Introducción:** Se revisaron los aspectos clínicos de la enfermedad tipo influenza grave en los primeros 120 días en una unidad de cuidados intensivos. **Objetivo:** Describir las principales características y complicaciones clínicas de pacientes con enfermedad tipo influenza grave que ingresaron en una unidad de cuidados intensivos en Matanzas, Cuba. **Metodología:** Estudio prospectivo observacional de pacientes con enfermedad tipo influenza grave entre el 19 de agosto y el 16 de diciembre de 2009. Los datos demográficos, las condiciones comórbidas, evolutivas así como las complicaciones clínicas se informaron por medio de una encuesta. **Resultados:** Ingresaron 75 de 6 054 adultos (1.2%) en Matanzas con enfermedad tipo influenza grave. La mortalidad general en adultos a los 120 días fue del 21.3% y en la población obstétrica del 6.6%. Predominaron los pacientes jóvenes (57/76%) y del sexo femenino (50/87.7%). El embarazo y el puerperio fueron antecedentes frecuentes (44/58.6%). La disfunción orgánica no pulmonar no fue frecuente, excepto la del sistema cardiovascular (41.3%). La insuficiencia renal aguda, el síndrome de daño pulmonar/dificultad respiratoria aguda y el shock séptico tuvieron alta mortalidad. Los trastornos de la coagulación fueron infrecuentes. **Conclusiones:** La enfermedad tipo influenza grave fue una enfermedad de mujeres jóvenes. La asociación con complicaciones graves fue infrecuente pero de alta mortalidad.

**Palabras clave:** enfermedad tipo influenza, influenza A H1N1



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

### Introducción

En la llamada influenza española de 1917-1918 se señalan, según estimaciones conservadoras, entre 40 y 50 millones de fallecidos alrededor del mundo. La irrupción actual del virus de la influenza A H1N1 pandémico complica más el panorama epidemiológico internacional. Hay estimados que sugieren que un promedio de 23 000 individuos (entre 6 000 y 32 000) se infectan en México, con una mortalidad del 0.4% (rango: 0.3% a 1.8%), según informes hasta abril de 2009.<sup>1</sup> En julio del mismo

año, cerca de 100 000 casos se comunicaron alrededor del mundo, y la mayoría de las muertes (429) ocurren en el continente americano (Estados Unidos, México, Argentina y Canadá).<sup>2</sup> A partir del 19 de agosto de 2009, la influenza por virus A H1N1 pandémico irrumpe en la provincia de Matanzas en Cuba.

La enfermedad tipo influenza (ETI) según la Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup> (OMS) es una enfermedad respiratoria aguda que recuerda a las manifestaciones de la influenza pero sin haberse aislado el virus o tener una prueba diagnóstica positiva; puede haber o no circulación del virus influenza, y el término engloba también cuadros similares producidos por otros virus y bacterias, entre otros. La ETI tiene varias formas clínicas: la habitual, la no complicada, la grave o complicada y la influenza con signos y síntomas de progresión de la enfermedad. Las formas graves de la ETI (FGETI) son, en este estudio, la

Recepción: 30/9/2010 – Aprobación: 26/11/2010

Enviar correspondencia a: Alfredo J. Sánchez Padrón, Hospital Universitario Dr. Faustino Pérez, 40210, Matanzas, Cuba  
alfredosanchez.mtz@infomed.sld.cu



influenza grave o complicada y la influenza con signos y síntomas de progresión de la enfermedad que requieran de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Este estudio se justifica por tratarse de una enfermedad desconocida, pues se conocen de antes formas graves de la influenza por virus estacional que son parecidas pero no iguales a esta entidad, y por la morbilidad aumentada de las formas graves de la ETI en la provincia según datos del Departamento de Estadísticas de Salud Provincial.

Esta situación lleva al planteamiento del siguiente problema científico:

¿Cuál sería la evolución clínica de los pacientes con formas graves de ETI en la UCI?

Para resolver este interrogante los autores se formularon las siguientes preguntas:

¿Cuáles serían las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con formas graves de la ETI en la UCI?

¿Cuáles serían las complicaciones más relevantes en la evolución de estos pacientes?

### Objetivos de la investigación

El objetivo general fue valorar la evolución clínica de los pacientes con formas graves de ETI ingresados en la UCI, y los objetivos específicos fueron identificar algunas características clínico-epidemiológicas y reconocer las principales complicaciones en las formas graves de la ETI en la UCI.

### Material y método

#### Características del estudio

El estudio fue de carácter observacional, prospectivo, transversal, descriptivo, de campo y no experimental.

Universo (N): pacientes ingresados en los hospitales de la provincia de Matanzas con diagnóstico de ETI.

Muestra (n): pacientes con FGETI ingresados en la UCI.

Muestreo: No probabilístico, a juicio.

Se incluyeron todos aquellos pacientes con FGETI, fuesen confirmados como casos de influenza o probables (OMS),<sup>4</sup> que ingresaron en la UCI polivalente (UCI<sub>p</sub>) del hospital universitario Dr. Faustino Pérez; se excluyeron del estudio los casos presuntos (Centro de Control de Enfermedades Infecciosas de Atlanta [CDC]).<sup>4</sup>

La muestra a su vez fue subdividida tomando los siguientes parámetros: embarazo, porque fue un factor de riesgo importante en la literatura revisada, y ventilación mecánica asistida (VMA) porque fue un importante índice de gravedad del paciente.

De tal forma hubo 4 subgrupos de pacientes denominados: obstétricas (con VMA o no) y resto poblacional (con VMA o no).

En el caso de los pacientes fallecidos se verificaron los protocolos de necropsia.

El estudio se llevó a cabo en la UCI<sub>p</sub> del hospital universitario Dr. Faustino Pérez, sala de referencia provincial, entre el 19 de agosto y el 16 de diciembre de 2009 (120 días). Este mismo lapso se tomó como período de diagnóstico, el cual se efectuó mediante la aplicación de una encuesta.

La etapa de diseño comprendió del 1 de junio de 2009 en que comienza la revisión bibliográfica al conocerse el carácter de pandemia de la enfermedad,<sup>5</sup> hasta el 15 de enero del año actual en que se realizó la revisión bibliográfica de la presente investigación. Se llevó a cabo una revisión de la literatura en Medline, que incluía las palabras claves: *septic shock, influenza and pregnant women, obstetric patient critically ill, influenza A H1N1, influenza like syndrome;*

empleándose bases de datos desde enero de 2000 hasta diciembre de 2009. Hubo además pesquisas en la *Cochrane Library* y en las tablas de contenidos de las principales publicaciones de cuidados intensivos pertenecientes al *National Institute of Health* y otras procedentes principalmente de Cuba, Estados Unidos, Argentina, Canadá, España y Reino Unido, que fueron revisadas en el período comprendido entre el 1 de junio y el 15 de enero de 2010. Los resultados de la investigación fueron plasmados en tablas.

Las variables tenidas en cuenta para la caracterización de la muestra fueron: ingresos por FGETI (variable de pacientes con FGETI ingresados en UCI; variable cuantitativa discreta); género, según sexo biológico (variable cualitativa nominal dicotómica); antecedentes personales: patología o condición subyacente de cada individuo de la muestra estudiada (variable cualitativa nominal dicotómica); grupos de edades, según intervalo de la muestra (variable cuantitativa continua); disfunción o fallo de órganos (variable numérica y porcentual de órganos o sistemas disfuncionales o en fallo que presentaron los pacientes con FGETI o influenza tipo A H1N1 durante su ingreso en la UCI; variable cualitativa nominal politómica); complicaciones (variable numérica y porcentual de las complicaciones que presentaron los pacientes con FGETI o influenza tipo A H1N1 durante su ingreso en la UCI; variable cualitativa nominal politómica); procedimientos diagnósticos en la escena (variable de procedimientos realizados por personal de cuidados intensivos de la unidad referida; variable cualitativa nominal politómica); mortalidad (variable expresada en cifras absolutas y porcentuales de pacientes con FGETI e influenza tipo A H1N1 fallecidos en la UCI; variable cualitativa nominal politómica).

Para la recolección de la información se confeccionó una encuesta con las variables de interés propuestas, realizada a los pacientes y familiares. El procesamiento de los datos fue mediante el programa estadístico SPSS-10 para Windows. Las técnicas estadísticas empleadas fueron análisis de frecuencias, porcentuales y tasas.

$$\text{Tasa de letalidad} = \frac{\text{Defunciones por una causa}}{\text{Total de enfermos por esa causa}} \times 100$$

### Resultados y discusión

#### Datos generales

El número de casos que ingresó con FGETI en la UCI<sub>p</sub> referida fue bajo (1.2% de la población adulta) al considerar que ingresaron 6 054 pacientes adultos con ETI en la provincia según el Departamento de Estadísticas de la Dirección Provincial de Salud; sin embargo, proporcionalmente las pacientes obstétricas ingresaron en un porcentaje importante (58.6%). La mortalidad general de adultos (21.3%) así como de obstétricas con FGETI (6.6%) tuvo cifras inferiores a los informes internacionales revisados (Tabla 1).

Los servicios de cuidados intensivos de Australia y Nueva Zelanda<sup>6</sup> comunican en 3 meses un total de 722 ingresos confirmados de H1N1, de los cuales fallecen 103 (14.3%; intervalo de confianza del 95% [IC], 11.7 a 16.9), mientras que 114 (15.8%) permanecen en el hospital.

Massingale<sup>7</sup> señala en 1 mes en 41 estados de los EE.UU. 642 casos confirmados de S-OIV (399 con datos conocidos) 36 (9%) hospitalizados, 11 con neumonía, 8 en UCI, 4 con manifestaciones de insuficiencia respiratoria y fallecen 2, o sea, el 50% de los sometidos a VMA y el 25% de los ingresados en la UCI.

Rello<sup>8</sup> informa que de los primeros 32 casos confirmados de influenza A H1N1 ingresados en UCI en España fallecen 8 (25%). Jamieson<sup>9</sup> comunica 6 muertes en em-

**Tabla 1.** Ingresos con FGETI/UTIP Hospital Faustino Pérez (19 agosto - 16 diciembre de 2009) (n = 6 054).

Tipo	Ingre- sos	%	Vivos	%	Falleci- dos	%
Adultos	75 pacien- tes	100	59	78.6	16	21.3
Obsté- tricas	44 pacien- tes	58.6	39	52	5	6.6

Fuente: Encuestas.

barazadas en 63 días, informadas a los CDC desde 13 estados de EE.UU., todas con neumonía, y con insuficiencia respiratoria aguda (IRA) con VMA como complicación. Pérez Padilla<sup>10</sup> aprecia en 30 días en México que de 98 pacientes hospitalizados, 18 (18.3%) tienen neumonía grave e ingresan en la UCI, de los cuales fallecen 7 (39%). Domínguez-Cherit<sup>11</sup> señala que, a los 60 días, fallece el 41% de los pacientes con influenza A H1N1.

En la UCI de adultos del hospital Prof. Alejandro Posadas, en Buenos Aires, de 28 pacientes con influenza H1N1 fallecieron 14 (50%) entre el 7 y el 27 de junio de 2009.<sup>12</sup>

En los ingresos predominó el sexo femenino (58/77.3%) (Tabla 2) y una de las razones para ello fue la cantidad de pacientes obstétricas que ingresaron (Tabla 1).

En la UCI del hospital Posadas,<sup>12</sup> el 50% (14/28) de los ingresos fueron mujeres.

Rello<sup>8</sup> señaló en su trabajo que 21 (73.3%) pacientes fueron del sexo masculino e informa sólo dos (6.3%) embarazadas. En las UCI de Australia y Nueva Zelanda, de 722 pacientes ingresados y confirmados como H1N1, 376 (52.1%) son mujeres y 66 (9.1%), embarazadas.<sup>6</sup>

El antecedente más frecuente en este estudio fue el embarazo o el puerperio (44 [58.6%]) como señala parte de la literatura revisada,<sup>7,9,10,13-15</sup> y 18 (24%) de las pacientes obstétricas tuvieron otra condición subyacente, entre las cuales se destacaron el asma bronquial, la obesidad y la hipertensión arterial como las más frecuentes.

**Tabla 2.** Casos de influenza por grupos de edades (n = 75).

Edad	♂	♀	Total	Casos/Grupos de edades	
16 – 20	0	7	7	37 (49.3%) ♀ 36 (97.2%)	57 (76%) ♀ 50 (87.7%)
21 – 25	1	19	20		
26 – 30	0	10	10		
31 – 35	0	3	3		
36 – 40	1	6	7		
41 – 45	2	3	5	20 (26.6%)	
46 – 50	3	2	5		
51 – 55	3	3	6	18 (24%)	18 (24%)
56 – 60	2	0	2		
61 – 65	3	2	5		
≥ 66	2	3	5		

Fuente: Encuestas.

Rello<sup>8</sup> señaló en su estudio que 10 pacientes (31.2%) eran obesos, 2 (6.3%) estaban embarazadas, 5 (32%) eran asmáticos y 4 (32%) presentaban enfermedad obstructiva crónica agudizada, como parte de las principales comorbilidades asociadas. Vaillant<sup>16</sup> registró en su estudio que de 16 mujeres, el 10% de las fallecidas y el 30% de las pacientes de entre 20 y 39 años que mueren estaban embarazadas o eran púerperas, y al menos 8 (50%) tenían alguna otra condición subyacente. Massingale<sup>7</sup> verificó que de 22 pacientes hospitalizados con infección

por H1N1 confirmado, 12 (54.5%) presentaban otra condición subyacente: embarazo, enfermedades clínicas crónicas o eran menores de 5 años.

La literatura revisada señala que esta patología es más frecuente en pacientes jóvenes.<sup>9,11,13,14,17</sup> Este trabajo no resultó la excepción.

La mayoría de mujeres que ingresaron se encontraban en edad fértil (grupo etario de 16 a 50 años), y de ellas, 44 (88%) eran obstétricas, cifras que revelaron la importante asociación de esta condición en los casos que enferman por el virus H1N1 pandémico. Del total de fallecidos, 10/16 (62.5%) eran mujeres y, de ellas, 5 (50%) estaban embarazadas.

Pérez Padilla<sup>10</sup> señala que los estudios serológicos sugieren que la influenza A H1N1 es una nueva clase de influenza con poca protección por parte de las vacunas

**Tabla 3.** Compromiso parenquimatoso (n = 75).

Sistema u órgano	Vivos n = 59		Fallecidos n = 16		Total	
	Pacien- tes	%	Pacien- tes	%	Pacien- tes	%
Respiratorio	59	78.6	16	21.3	75	100
Cardiovascular	15	20	16	21.3	31	41.3
*Metab-Nutric	6	8	15	20	21	28
Riñón	1	1.3	12	16	13	17.3
Hígado	4	5.3	5	6.6	9	12
Neurológico	1	1.3	1	1.3	2	2.6

\*Metab-Nutric = Metabólico-Nutricional.

Fuente: Encuestas.

para la influenza estacional; los adultos mayores de 60 años parecen tener inmunidad preexistente a este nuevo virus. Un cierto nivel de inmunidad cruzada puede ser proporcionado por un historial extenso de vacunaciones anuales contra la influenza estacional, si bien esto aún no está claro. En México también la entidad se presenta a edades menores y, de acuerdo con lo mencionado, no sorprende que la población joven represente una gran proporción de los casos infectados.

Massingale<sup>7</sup> indica que ninguno de los pacientes ingresados por él era mayor de 65 años.

En las UCI de Australia y Nueva Zelanda,<sup>6</sup> de 722 pacientes ingresados y confirmados como H1N1, 669 (92.7%) tenían menos de 65 años de edad.

Según Fishman,<sup>17</sup> los casos de infección y muerte se concentran en adultos de entre 20 y 40 años, y el incremento de la susceptibilidad a la infección en personas jóvenes sería una característica de la influenza pandémica. El mecanismo para esta asociación no está claro pero es compatible con el incremento informado relacionado con la edad en la prevalencia de los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus H1N1 pandémico, y puede reflejar alguna inmunidad a la infección por exposición a virus semejantes en edades tempranas de la vida.

Hancock<sup>18</sup> informa que un total de 4 de 107 personas (4%) que nacieron después de 1980 presentaban títulos preexistentes de anticuerpos de reacción cruzada de 40 o más contra el virus H1N1 pandémico, mientras que 39 de 115 personas (34%) nacidos antes de 1950 tenían títulos de 80 o más. Los individuos de menos de 30 años presentan pocos anticuerpos de reacción cruzada contra el virus pandémico; del mismo modo, una proporción de adultos mayores tiene anticuerpos de reacción cruzada preexistente. Asimismo, hay poca evidencia en los niños

de la presencia de anticuerpos de reacción cruzada contra el virus 2009 H1N1.

Vaillant<sup>16</sup> comprueba en su estudio un 51% de pacientes fallecidos de entre 20 y 49 años entre los 468 casos fatales alrededor del mundo hasta el 16 de julio de 2009, y que el 12% de las defunciones ocurrieron en sujetos  $\geq 60$  años (en nuestra investigación fue del 31.2%); en este grupo etario se informa un 36% en Canadá y un 28% en Australia.

### Disfunción o insuficiencia orgánica

Al considerar la disfunción o insuficiencia de los diferentes órganos y sistemas, en el 100% de los casos se produjo en el sistema respiratorio (Tabla 3), mientras que hubo 34 pacientes (45.3%) con disfunción o insuficiencia de dos o más órganos. Asimismo, la disfunción o insuficiencia respiratoria estuvo más relacionada con la morbimortalidad que la insuficiencia multiorgánica. Por su parte, la afectación conjunta corazón/pulmón se verificó en el 100% de los fallecidos y en el 41.3% del total de casos.

Domínguez-Cherit<sup>11</sup> señala que las muertes en México parecen estar más relacionadas con la afectación respiratoria que con la insuficiencia multiorgánica. Según Kumar,<sup>19</sup> la causa principal de muerte son la insuficiencia respiratoria y la hipoxemia, o sus complicaciones. Rello,<sup>8</sup> sobre la base de datos disponibles de 32 adultos ingresados en 20 hospitales indica que 24 (75%) desarrollaron síndrome de disfunción multiorgánica.

### Formas clínicas y complicaciones

Las complicaciones fueron variadas y graves según se aprecia en la Tabla 4. Se analizaron dos subgrupos de la muestra: población obstétrica y resto poblacional (sin considerar la ventilación), lo que permitió apreciar la diferencia en cuanto a la mortalidad y en la frecuencia de presentación de las distintas complicaciones. Fue evidente la existencia, en mayor medida, de complicaciones en la población adulta no obstétrica.

La Tabla 5 permitió valorar la mortalidad de cada patología o complicación asociada con las FGETI. La mortalidad

por FGETI en este estudio fue del 21.3%, en coincidencia con la mortalidad por neumonía, ya que el 100% de la muestra desarrolló neumonía viral, bacteriana o mixta.

La neumonía viral primaria es la más manifestación pulmonar de influenza más grave; si bien no es frecuente en las epidemias estacionales, fue bien documentada en la pandemia de H2N2 de 1957-1958, y es la responsable de gran parte de la mortalidad asociada en la población de adultos jóvenes en la pandemia por virus H1N1 en 1918.<sup>20</sup> En la influenza estacional, la gravedad de la enfermedad y la muerte se relacionan principalmente con complicaciones secundarias que incluyen: neumonía viral primaria, neumonía bacteriana secundaria a gérmenes patógenos como *Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, y a exacerbaciones de condiciones crónicas subyacentes. Estas mismas complicaciones pueden ocurrir con la infección por virus de la influenza A H1N1.<sup>7</sup>

Las mujeres, después de su primer trimestre de embarazo, presentan un número aumentado de hospitalizaciones por causas cardiopulmonares agudas durante la influenza estacional. Maletic<sup>21</sup> señala que la incidencia de hospitalizaciones por causa cardiorrespiratoria durante la influenza estacional se incrementa con el aumento del tiempo de gestación, asimismo, que los índices de hospitalización más altos ocurren durante el tercer trimestre de embarazo en mujeres con otras condiciones de riesgo asociadas.

La afectación importante de pulmones y corazón fue evidente en esta entidad. La mala evolución de la sepsis grave reserva el camino para la disfunción/insuficiencia multiorgánica, una de las causas de muerte. Esto se verificó en la evolución de los pacientes, pues los fallecidos (16/21.3%) presentaron insuficiencia múltiple de órganos, todos ellos con disfunción/insuficiencia de corazón y pulmón, mientras que 31/41.3% del total tenían disfunción o insuficiencia cardiopulmonar (Tablas 3 y 5).

En las FGETI de este estudio predominó la disfunción/insuficiencia pulmonar y cardíaco por encima de la de otros órganos. Esto se debió a la destrucción inflamato-

**Tabla 4.** Complicaciones en pacientes con FGETI/UTIP Hospital Faustino Pérez (19 agosto – 16 diciembre 2009).

Complicaciones	Resto poblacional (n = 31)		Embarazadas y puérperas (n = 44)		Total (n = 75)	
	Ptes.	%	Ptes.	%	Ptes.	%
Neumonía	44	58.6	31	41.3	75	100
*SDPA/IRA	10	13.3	19	25.3	29	38.6
**IVI	8	10.6	10	13.3	18	24
Miocarditis	8	10.6	10	13.3	18	24
Shock séptico	5	6.6	11	14.6	16	21.3
•Stemi o nStemi	1	1.3	13	17.3	14	18.6
Disfunción/Insuficiencia renal aguda	2	2.6	11	14.6	13	17.3
Arritmias	4	5.3	9	12	13	17.3
Atelectasia	5	6.6	6	8	11	14.6
Disfunción hepática	1	1.3	8	10.6	9	12
Neumotórax	3	4	2	2.6	5	6.6
Manifestaciones disautónomas	1	1.3	1	1.3	2	2.6
Sangrado digestivo alto	1	1.3	1	1.3	2	2.6
Rabdomiólisis	0	0	2	2.6	2	2.6
Tromboflebitis miembros inferiores	0	0	2	2.6	2	2.6
Trastorno de la coagulación	0	0	1	1.3	1	1.3
Síndrome Guillain-Barré-Strohl	0	0	1	1.3	1	1.3

\*SDPA/IRA: síndrome de daño pulmonar agudo/insuficiencia respiratoria aguda.

\*\*IVI: insuficiencia ventricular izquierda.

•Stemi o nStemi: infarto de miocardio con elevación electrocardiográfica o no del segmento ST.

ria estructural que sufrió el pulmón, a lo que se sumó el edema pulmonar al que la causa inflamatoria sirvió de disparador, lo que tomó rápidamente un importante componente cardiogénico -aunque pudo existir un posterior componente hidrostático si no hubo un adecuado tratamiento de los líquidos-. Finalmente, su mecanismo de producción fue mixto e incluyó alteraciones de la permeabilidad, cambios coloide-osmóticos y las alteraciones resultantes de una ventilación adecuada o no que llevan de forma casi inexorable a la hipoxemia refractaria.

Hay afectación tanto de la poscarga del corazón derecho como del izquierdo. La carga sobre el corazón derecho se establece e incrementa de forma progresiva a medida que se destruye y se vuelve fibroso el parénquima pulmonar como consecuencia del proceso inflamatorio, además del edema pulmonar que resulta de la afectación viral directa, bacteriana secundaria o mixta. También se produce esta carga por la acción de mediadores liberados por la reacción exagerada del organismo que provoca hipertensión pulmonar secundaria, sumado a la repercusión de posibles procesos embólicos de pequeños y medianos vasos arteriales pulmonares por la existencia de un estado procoagulante y protrombótico,<sup>22,23</sup> y por la injuria pulmonar producto de la VMA (factor relevante en su mecanismo de producción), aspecto a tener en cuenta en la terapéutica ventilatoria.

El corazón izquierdo sufrió por los trastornos disautonómicos que se produjeron y llevaron a un verdadero caos reactivo al tono vascular. En este estudio se comprobaron cifras de tensión arterial medidas de forma invasiva (cateterismo intraarterial), con valores de tensión arterial sistólica de 230 mm Hg y diastólica de 160 mm Hg, asociados con importantes taquiarritmias por verdaderas descargas adrenérgicas, cuyo lugar de origen (central o periférico) se desconoció. Además, el efecto deletéreo de la hipoxemia *in crescendo* sobre la circulación sistémica llevó a una mayor liberación de mediadores (citoquinas) lo que produjo mayor vasodilatación sistémica (vasoplejía).

De forma conjunta, la hipoperfusión periférica (consecuencia del trastorno hemodinámico) produjo más sufrimiento de la microcirculación y, por ende, del territorio tisular, lo que desencadenó el metabolismo anaeróbico y fue una de las causas de la acidosis láctica que contribuyó a la acidemia multifactorial ya presente, que a su vez colaboró con la disminución de la contractilidad miocárdica y favoreció la producción de arritmias y de pseudohiperpotasemia, con sus riesgos clínicos. Al sumar a todo lo dicho

la verdadera miositis cardíaca, resultado de la miocarditis viral y de la acción de citoquinas proinflamatorias liberadas por la reacción inflamatoria sistémica que afectaron al corazón, estaban creadas las condiciones para una verdadera debacle cardiovascular/respiratoria que pudo poner en riesgo la vida del paciente.

Por tanto, ante una epidemia de influenza por virus H1N1 pandémico, no es raro la existencia de importantes complicaciones cardiopulmonares (Tabla 4). En este sentido, se apreció que por participación cardíaca se produjo la afectación de 31 pacientes (41.3%), sin contar las arritmias (expresión de miocarditis, dilatación e insuficiencia cardíaca), mientras que la afectación respiratoria se verificó en el 100% de la muestra.

El síndrome de daño pulmonar agudo/IRA (SDPA/IRA) estuvo presente en una cifra importante de casos con mortalidad significativa.

Estudios de daño pulmonar agudo y síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos no afectados por influenza señalan otros valores. Rubenfeld<sup>24</sup> informa una mortalidad por daño pulmonar agudo del 38.5%, mientras que otros señalan una mortalidad que oscila entre 41.4% (Escandinavia) y 32% (Australia). En el caso de la insuficiencia respiratoria, en el estudio de Rubenfeld el porcentaje fue del 41.1%, mientras que en los otros fue del 41.2% (Escandinavia) y 34% (Australia). Bernard<sup>25</sup> señala una mortalidad por IRA a los 28 días del 25% al 30%, y plantea que en las encuestas de mortalidad el rango es del 35% al 40%.

El SDPA/IRA en la ETI grave en este estudio mostró carácter más grave. La mortalidad para el SDPA/IRA oscila entre el 30% y el 42% (según lo referido) en una población no afectada por ETI.<sup>24,25</sup> El SDPA/IRA por influenza presentó una mortalidad mayor (51.7%) en este estudio, que se explicó por la gravedad de la afectación local y de la respuesta inflamatoria sistémica, por ser de etiología multifactorial, por tener rápida evolución a formas fibroproliferativas tempranas (alrededor de los 15 días del comienzo de la infección) y por la aparición de bronquiolitis fibrosante, además de hemorragia intraalveolar grave y difusa con infección bacteriana sobreañadida, con áreas de consolidación pulmonar que evolucionaba de forma rápida a la organización.

Se presumieron y diagnosticaron embolias pulmonares, a pesar de que parte de la bibliografía no las consideran como complicación frecuente del síndrome de dificultad respiratoria aguda o de sepsis (causa ambos de estados de hipercoagulabilidad) que se asocian con la influenza A H1N1;<sup>12,26</sup> no obstante, en este estudio se constataron, por mediciones hemodinámicas y necropsia en 4 casos, embolismos de pequeña y mediana arteria pulmonar.

La embolia pulmonar es una complicación no presente en los pacientes de México infectados por el virus de la influenza A. Los autores opinan que, de todas maneras, los médicos que atienden a estos enfermos deben tener en mente la posibilidad de estados de hipercoagulabilidad como un elemento potencial de mortalidad.<sup>26</sup>

En el hospital Prof. Alejandro Posadas<sup>12</sup> se presume el diagnóstico de embolias pulmonares que no pueden comprobar.

Asimismo, en este informe también se constató al microscopio (en necropsias) la existencia de engrosamiento de las paredes de las pequeñas arterias pulmonares con reducción de su lumen e infiltrado inflamatorio (endotelitis), así como signos de hipertensión pulmonar secundaria; la hipertensión pulmonar también fue constatada por mediciones hemodinámicas efectuadas por cateterismo de la arteria pulmonar.

**Tabla 5.** Mortalidad por patología asociada con las FGTEI/UTI Hospital Faustino Pérez.

Patología asociada	Población afectada				Total
	V	%	F	%	
Neumonía	59	78.6	16	21.3	75
*SDPA/IRA	14	48.2	15	51.7	29
Miocarditis	4	22.2	14	77.7	18
**IVI	10	55.5	8	44.4	18
Shock séptico	2	12.5	14	87.5	16
† Stemi/nStemi	7	50	7	50	14
•D/insuficiencia renal	1	7.6	12	92.3	13
•D/insuficiencia hígado	4	44.4	5	55.5	9

\*SDPA/IRA: síndrome de daño pulmonar agudo/insuficiencia respiratoria aguda.

\*\*IVI: insuficiencia ventricular izquierda.

†Stemi/nStemi: infarto de miocardio con elevación electrocardiográfica o no del segmento ST.

•D/insuficiencia: disfunción/insuficiencia.

Fuente: Encuestas.

Dos pacientes desarrollaron flebitis profunda de miembros inferiores sin factor de riesgo previo, lo que planteó la posibilidad de síndrome de hipercoagulabilidad asociado.

El infarto agudo de miocardio (con elevación del ST o sin ella) se constató sobre todo en la población no obstétrica; una paciente materna tuvo un infarto de corazón derecho y en total hubo 14 pacientes con episodios coronarios (18.6%) (Tabla 4), con una mortalidad del 50% (Tabla 5). El diagnóstico positivo fue efectuado sobre la base de los análisis clínicos, de enzimas, electrocardiografía, ecocardiografía y hallazgos necróticos.

La posibilidad de pericarditis asociada con el cuadro de miocarditis fue comprobada por necropsia.

No se pudo constatar por elementos clínicos o necróticos la existencia de accidentes cerebrovasculares, a pesar de recogerse este dato en la bibliografía.

La actividad y los efectos proinflamatorios, proarteroscleróticos, protrombóticos y procoagulantes de los productos que resultan de la reacción inflamatoria sistémica de la infección aguda más la actividad simpática incrementada, provoca un mayor consumo de oxígeno por el miocardio y otros tejidos sistémicos en un paciente con daño pulmonar grave que evoluciona a la hipoxemia refractaria; esto explica el desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno en un lecho vascular estresado y, por ende, la reducción del flujo sanguíneo y el sufrimiento del órgano diana.<sup>22,23</sup>

La influenza puede actuar como estímulo transitorio de la reacción inflamatoria aguda y de la procoagulación, alterando la función endotelial. En un estudio se inocularon virus de la influenza A en modelos de 60 ratones ateroscleróticos deficientes en apolipoproteína E, lo que resultó en una fuerte infiltración de las placas ateromatosas por células inflamatorias, así como agregación plaquetaria y trombosis. Hay evidencias de la presencia de virus ARN en placas ateroscleróticas humanas, aunque se desconoce su importancia clínica. El virus de la influenza ejerce un efecto importante sobre las vías inflamatorias y de la coagulación que puede llevar a la desestabilización de placas ateroscleróticas vulnerables y a la oclusión coronaria. En conclusión, hay información sólida de que la influenza puede actuar como desencadenante de infarto agudo de miocardio y provocar la muerte por causa cardiovascular.<sup>27</sup>

El *shock* séptico no fue siempre el evento final, aunque causó una mortalidad del 87.5% (Tabla 5). Además, en 4 (25%) casos (una paciente obstétrica) de patrones hemodinámicos medidos por cateterismo de arteria pulmonar, 3 de ellos fueron confirmados como influenza por el método PCR-RT.

En el *shock* séptico se informó una mortalidad de entre el 50% y el 60%<sup>28,29</sup> en la población adulta con sepsis grave. La cifra de mortalidad por *shock* en la FGETI en este estudio fue superior y reflejó la importante gravedad de estos casos.

Las variables hemodinámicas fueron medidas en 4 pacientes con *shock* séptico, a los cuales se les efectuó cateterismo de la arteria pulmonar; 3 fallecieron (2 embarazadas) y un hombre sobrevivió (Tabla 6). Todos mostraron patrones similares a pesar de reflejar distintos momentos de su evolución (14 horas; 3, 12 y 22 días).

Un patrón hiperdinámico siempre existió con gasto e índice cardíacos altos, con elevado índice de trabajo en ambos ventrículos y vasodilatación sistémica y pulmonar (resistencias pulmonares bajas que contrastaron con la hipertensión pulmonar medida a pesar de haber dos embarazadas, o por el uso de dobutamina; la tensión ar-

terial sistémica (tomada por cateterismo intraarterial) fue variable según el comportamiento de otros parámetros (volemia, función miocárdica, etcétera).

El contenido arterial de oxígeno siempre bajo señaló el importante trastorno de la hematosi a nivel pulmonar, lo que explicó la hiperdinamia del corazón, que trató de suplir con un transporte elevado su carencia a pesar del consumo normal o ligeramente elevado de éste a nivel periférico; esto se tradujo, en definitiva, en una extracción tisular baja, expresión de la hipoxia citopática que se instaló a nivel tisular y que le confirió a la larga su carácter irreversible. En los fallecidos persistió el patrón hiperdinámico hasta el final.

El *shock* de inicio fue de etiología séptica pero terminó siendo multifactorial, con un importante componente cardiogénico por la depresión miocárdica que se estableció.

La insuficiencia renal aguda se presentó en 13 (17.3%) pacientes (Tabla 4), con una mortalidad del 92.3% (Tabla 5). La baja incidencia de insuficiencia renal aguda se estimó que fue por una reanimación inicial adecuada, debido a que el trastorno hemodinámico fue la principal causa al no haber coagulopatía importante.

La disfunción del hígado (no hubo insuficiencia hepática aguda) se planteó en 9 casos (12%) (Tabla 4). La rabdomiólisis fue demostrada en dos pacientes que no presentaron insuficiencia renal. Sólo hubo un enfermo con trastorno de la coagulación no importante. La participación neurológica se limitó a dos pacientes: uno con síndrome de Guillain-Barré (falleció) y otro con encefalopatía difusa (vivo).

Massingale<sup>7</sup> informó que de 642 casos confirmados de influenza por virus A H1N1 en 41 estados, fueron hospitalizados 36 (9%), de los cuales sólo se tienen datos disponibles de 22; de ellos, 12 (54.5%) son portadores de neumonía grave, 8 (36.3%) requieren cuidados intensivos y 4, asistencia ventilatoria (50% de los ingresados en la UCI); de los pacientes en la UCI fallecieron 2 (25%).

En el estudio de Raffo<sup>12</sup> se señalan, desde abril hasta el 27 de junio de 2009, más de 300 ingresos con neumonía de la comunidad en el hospital Profesor Alejandro Posadas: en la UCI ingresan 28 pacientes con neumonía grave; 24 (85.7%) reciben VMA por insuficiencia respiratoria, 21 (75%) presentan un cuadro de *shock* y 9 (32.1%), insu-

Tabla 6. Alteraciones hemodinámicas.

Parámetro	Caso 1 ♀ 14 horas fallece	Caso 2 ♀ 3 días fallece	Caso 3 ♂ 12 días vivo	Caso 4 ♀ 22 días fallece
Gasto cardíaco	▲	▲	▲	▲
Índice cardíaco	▲	▲	▲	▲
Presión pulmonar sistólica, media y diastólica	▲	▲	▲	▲
Resistencia vascular sistémica	▼	▼	▼	▼
Resistencia vascular pulmonar	▼	▼	▼	▼
Índice de trabajo de ventrículo izquierdo	▲	▲	▲	▲
Índice de trabajo de ventrículo derecho	▲	▲	▲	▲
Contenido arterial de O <sub>2</sub>	▼	▼	▼	▼
Contenido sangre venosa mezclada O <sub>2</sub>	▼	▼	▼	▼
Diferencia arteria-venosa mezclada O <sub>2</sub>	▼	▼	▼	▼
Transporte O <sub>2</sub>	▲	▲	▲	▲

▲ aumenta, ▼ disminuye, ► normal.

Fuente: Encuestas.

ficiencia renal aguda. Se informaron 14 (50%) fallecidos de 28 pacientes ingresados en la UCI.

Domínguez-Cherit<sup>11</sup> informa el resultado de un estudio observacional de 58 pacientes críticos de 899 (6.5%) con influenza H1N1 durante 69 días; 56 (96.5%) fueron sometidos a VMA por IRA e hipoxemia refractaria; en 60 días, 24 pacientes (41.4%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 28.9%-55.0%) fallecen.

En el estudio prospectivo observacional de Kumar<sup>19</sup> se informa que de 168 pacientes críticamente enfermos desde el 16 de abril hasta el 12 de agosto de 2009 en Canadá, 136 (81%) requirieron VMA por fallo respiratorio; del total mueren 29 (17.3%; IC 95%, 12.0%-24.0%).

Jain<sup>14</sup> señala que de 272 pacientes evaluados, 67 (25%) ingresan en la UCI, de los cuales 9 fallecen. De estos 67 ingresos, 42 (63%) requieren VMA, 24 (35.8%) presentan IRA y 21 están sépticos.

En el estudio de Rello<sup>8</sup> se indica que, de 32 ingresos, 24 (75%) pacientes necesitaron VMA; 6 fallecieron en los primeros 28 días y 2 más en los días posteriores.

En otro estudio<sup>30</sup> se informa acerca de los primeros 32 casos de influenza en España, de los que se dispone la evolución completa sólo en los confirmados por PCR o cultivo viral. Se señala que 29 pacientes (90.6%) en 39 días presentaron neumonía viral primaria, y sólo 2 casos

(3.1%) ingresaron por la exacerbación de una patología respiratoria y 1 (3.1%) por una neumonía bacteriana secundaria; 24 pacientes (75%) presentaron disfunción multiorgánica; 24 (75%) requirieron VMA; 6 fallecieron en los primeros 28 días y se produjeron 2 muertes más en los días posteriores (8/32/25%).

## Conclusiones

El número de ingresos por formas graves de ETI en adultos en UCI fue bajo en relación con el total de ingresos acumulados en la provincia; no obstante, presentaron un riesgo aumentado de sufrir complicaciones graves. Más aún, la población no obstétrica tuvo una mortalidad mayor que la obstétrica, con un importante índice de ingresos de esta última. La afectación corazón/pulmón fue la más importante de la disfunción/insuficiencia multiorgánica. La mortalidad global y la obstétrica en la UCI resultaron inferiores a las informadas en estudios internacionales revisados. La insuficiencia renal aguda, las complicaciones cardiovasculares y el SDPA/IRA tuvieron alta mortalidad. No hubo asociación con trastornos de la coagulación.

Se establecieron la frecuencia de ingreso, las complicaciones presentadas, la evolución y la mortalidad, así como los factores de riesgo y las patologías previas en las FGETI, en los pacientes ingresados en la UCI.

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

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, Hanage WP, Van Kerkhove MD; for the WHO Rapid Pandemic Assessment Collaboration. Pandemic Potential of a Strain of Influenza A (H1N1): Early Findings. *Science* 324(5934):1557-1561, 2009
- Garske T, Legrand J, Donnelly CHA y col. Assessing the severity of the novel influenza A/H1N1 pandemic. *BMJ* 339:b2840, 2009.
- WHO. Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009. Influenza and other Influenza Viruses. Geneva; 20 August 2009.
- Dynamed. Influenza A (H1N1)-Dynamed. Monografía sobre Influenza A (H1N1). Infomed-Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Ciudad de La Habana. [Accedido en mayo 5 de 2009]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?authtype=ip,uid&profile=dynamed>.
- Chan M. World now at start of 2009 influenza pandemic. *World Health Organization* 2009. Disponible en: [www.who.int/mediacentre/news/statements/s2009/h1n1\\_pandemic\\_phase6\\_20090611/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/news/statements/s2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html).
- Mashonganyika C, Board J, Davies A y col., for the ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Eng J Med* 361(20):1925-1934, 2009.
- Massingale S, Davidson T, Pippin S y col., for Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Eng J Med* 360(25):2605-2615, 2009.
- Rello J, Rodríguez A, Ibáñez P y col., for the H1N1 SEMICYUC working group. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) v in Spain. *Crit Care* 13(R148):1-9, 2009.
- Jamieson DJ, Honei MA, Rasmussen SA y col., for the Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 374:451-458, 2009.
- Pérez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S y col., for the INER Working Group on Influenza. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Eng J Med* 361(7):680-689, 2009.
- Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macías EA y col. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) in México. *JAMA* 302(17):doi:10.1001/jama.2009.1536, 2009.
- Raffo L. Epidemia de influenza A (H1N1) en la Argentina. Experiencia del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. *Medicina* (Buenos Aires) 69:393-423, 2009.
- OMS | La gripe pandémica en las embarazadas. Génova; Agosto 2009. Disponible en: [http://www.who.int/csr/diseases/swineflu/notes/h1n1\\_pregnancy\\_20090731/es/index.html](http://www.who.int/csr/diseases/swineflu/notes/h1n1_pregnancy_20090731/es/index.html) [Accedido Agosto 10, 2009].
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM y col., for the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 361(20):1935-1944, 2009.
- Chowell G, Bertozzi S, Colchero A y col. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N Eng J Med* 361(7):674-679, 2009.
- Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A y col., for the epidemic intelligence team at InVS. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro surveillance* 14(33), 2009. Available on line: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19309>.
- Fisman DN, Savage R, Gubbay J y col., for Ontario Agency for Health Protection and Promotion Toronto, ON, Canada. Older Age and a Reduced Likelihood of 2009 H1N1 Virus Infection (Correspondence). *N Eng J Med* 361(20):2000-2001, 2009.
- Hancock K, Veguilla V, Lu X y col. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. *N Eng J Med* 361(20):1945-1952, 2009.
- Kumar A, Zarychansky R, Pinto R y col., for the Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically Ill Patients with 2009 Influenza A (H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 302(17):doi:10.1001/jama.2009.1496, 2009.
- Rello J, Pop-Vicas A. Clinical review: Primary influenza viral pneumonia. *Crit Care* 13(6):235 (doi: 10.1186/cc8183), 2009.
- Maletic Neuzil K, Reed GW, Mitchell EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of Influenza on Acute Cardiopulmonary Hospitalizations in Pregnant Women. *Am J Epidemiol* 148:1094-102, 1998.
- Burstyn M. Vascular Events after Acute Infection or Vaccination. *N Eng J Med* 352(11):1151-1153, 2005.
- Stone PH. Triggering Myocardial Infarction. *N Eng J Med* 51(17):1716-1718, 2004.
- Rubinfeld GD, Caldwell E, Peabody E y col. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 353(16):1685-1693, 2005
- Bernard GR. Acute Respiratory Distress Syndrome A Historical Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 172:798-806, 2005.

# Diagnóstico diferencial de los prolactinomas

## *Differential diagnosis of prolactinomas*

Marco Losa

MD, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milán, Italia

Paolo Ribotto, MD, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, Milán, Italia

### Abstract

*Hyperprolactinemia may be due to both prolactin-secreting pituitary adenomas (prolactinomas) and non-functioning sellar tumors (so-called pseudoprolactinomas). The ratio between the size of the lesion and the degree of hyperprolactinemia usually allows prolactinomas to be distinguished from pseudoprolactinomas; this differential diagnosis is essential, since therapy is entirely different in each case (medical in the former, surgical in the latter). The possible coexistence of other physiologic, pathologic or iatrogenic causes for hyperprolactinemia, as well as laboratory artifacts (hook effect) and the presence of prolactin variants devoid of biological activity (macroprolactins) can give rise to errors. Clinicians should be aware of these conditions, since inappropriate treatments can result if they are not recognized.*

**Key words:** pituitary neoplasm, prolactin, nonfunctioning pituitary adenomas, pituitary surgery



Artículo completo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

### Introducción

Las concentraciones de prolactina se consideran normales hasta 20 ng/ml en los varones y hasta 25 ng/ml en las mujeres. Los valores mayores pueden producir oligomenorrea en mujeres premenopáusicas, disfunción eréctil en los hombres, disminución de la libido, galactorrea y esterilidad en ambos sexos; estos síntomas son sólo aproximadamente proporcionales al grado de hiperprolactinemia y, a causa de su naturaleza, pueden estar ausentes o atenuados en los ancianos.<sup>1,2</sup>

Tanto los adenomas hipofisarios secretores de prolactina (prolactinomas) como los grandes tumores selares no funcionantes (adenomas hormonalmente inactivos, craneofaringiomas, lesiones inflamatorias) pueden conducir a hiperprolactinemia. En el primer caso, las células tumorales producen y secretan prolactina de forma autónoma;<sup>3</sup> en el último, la interrupción de la entrega de dopamina a los vasos portales, que en condiciones fisiológicas inhibe la liberación de prolactina, permite que las células lactótrofas normales aumenten su actividad;<sup>4</sup> un aumento similar se puede observar en los pacientes tratados con fármacos que ejercen efectos antidopaminérgicos (metoclopramida, fenotiazinas, butirofenonas, risperidona, inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos

### Resumen

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

**Palabras clave:** neoplasia hipofisaria, prolactina, adenomas hipofisarios no funcionantes, cirugía de hipófisis

triccíclicos),<sup>1,5</sup> así como en muchas condiciones clínicas, sean fisiológicas (estrés, embarazo, amamantamiento) o patológicas (hipotiroidismo, reducción de la eliminación de prolactina en la insuficiencia renal crónica).<sup>1,6,7</sup>

La distinción entre prolactinomas y tumores selares no funcionantes asociados con hiperprolactinemia (los denominados pseudoprolactinomas) es fundamental debido a que mientras agentes dopaminérgicos como la bromocriptina y la cabergolina casi siempre pueden corregir la hiperprolactinemia, cualquiera sea su etiología, sólo ejercen efectos antiproliferativos sobre los prolactinomas, en los cuales representan el tratamiento primario y permiten obtener resultados excelentes en la mayoría de los casos.<sup>8</sup> Por el contrario, los tumores selares no funcionantes siguen creciendo durante el tratamiento médico, con secuelas potencialmente muy graves, y necesitan resección quirúrgica urgente.<sup>9</sup>

Los prolactinomas muestran una secreción directamente proporcional a su tamaño, y ésta es su característica distintiva; los microadenomas (< 1 cm) producen concentraciones de prolactina habitualmente de hasta 200 ng/ml, mientras que los macroadenomas (> 1 cm) se asocian con una hiperprolactinemia cada vez mayor de hasta 50 000 ng/ml. Por otra parte, los grandes tumores no funcionantes pueden conducir a una hiperprolactinemia leve, que varía entre 25 y 200 ng/ml, generalmente < 100 ng/ml; se observan concentraciones similares en todas las otras causas de hiperprolactinemia.<sup>1,3</sup> Por lo tanto, una concentración de prolactina > 200 ng/ml indica un adenoma secretor de prolactina, mientras que las concentraciones más bajas deben considerarse según la dimensión de la masa hipofisaria y pueden ser compatibles con cualquier causa de hiperprolactinemia. Dado que incluso un aumento leve

Segunda edición, corregida y aumentada: 25/8/2010

Enviar correspondencia a: Marco Losa, Istituto Scientifico San Raffaele, Università Vita-Salute, 20132, Milán, Italia  
losa.marco@hsr.it

de las concentraciones de prolactina puede ser el único signo de los tumores hipofisarios grandes, es obligatorio realizar un examen neurorradiológico, mediante tomografía computarizada (TC) o, mejor aun, resonancia magnética (RM) en los pacientes que se presentan con hiperprolactinemia inexplicable, es decir en todo paciente con funciones tiroidea y renal normales, con hiperprolactinemia confirmada, que no está embarazada ni consume fármacos que se sabe elevan las concentraciones de prolactina. Ninguna prueba endocrina estimuladora o inhibidora puede ayudar en el diagnóstico diferencial de la hiperprolactinemia.<sup>1,10</sup>

Estas reglas permiten establecer con bastante facilidad un diagnóstico diferencial correcto en la mayoría de los pacientes hiperprolactinémicos y tratarlos en consecuencia. No obstante, existen algunos trastornos específicos que pueden ser engañosos y serán revisados en este artículo. Estos trastornos deben ser bien conocidos por el médico, dado que se pueden administrar tratamientos innecesarios o inapropiados cuando no son cuidadosamente evaluados y reconocidos.

### Errores analíticos

Algunos artefactos de laboratorio y la presencia de variantes de prolactina desprovistas de actividad biológica dan origen a dos tipos de errores analíticos.

La prolactina suele medirse mediante ensayos inmunoradiométricos: un anticuerpo de captura no marcado, adherente a una matriz en fase sólida, se une a la prolactina, mientras se deja reaccionar un anticuerpo de detección libre con un epítopo diferente de la prolactina, lo que da origen a un "emparedado"; el anticuerpo de detección está marcado y genera una señal proporcional a la concentración de prolactina en suero.<sup>11</sup> Cuando se presenta un exceso considerable de antígeno, ambos anticuerpos pueden ser saturados de forma independiente, lo que impide la formación del emparedado y una concentración de prolactina muy alta será microscópicamente subestimada como normal o sólo ligeramente elevada. Este fenómeno, denominado efecto gancho, sólo se observa con ensayos donde ambos anticuerpos reaccionan simultáneamente con el antígeno: el efecto gancho puede ser evitado si se diluye la muestra.<sup>12-15</sup> Por lo tanto, en presencia de grandes tumores hipofisarios con una prolactinemia casi normal, es prudente analizar la muestra después de la dilución (1:100). Esto permite un diagnóstico correcto de los prolactinomas y evita los tratamientos quirúrgicos innecesarios.

La prolactina monomérica (peso molecular 23 kDa) es la forma dominante en los individuos normales; la prolactina grande (50 kDa) y la prolactina grande-grande (> 150 kDa) son variantes de mayor peso molecular, que normalmente están presentes en una cantidad mínima (< 1%).<sup>16</sup> La naturaleza química de estas variantes es heterogénea; la prolactina grande-grande, la más frecuente, también llamada macroprolactina, es un complejo que consiste en prolactina monomérica y autoanticuerpos IgG antiprolactina.<sup>17,18</sup> Su presencia no es patológica, dado que estas moléculas se encuentran casi totalmente desprovistas de actividad biológica. De hecho, por ser demasiado grandes como para atravesar el endotelio vascular, no pueden alcanzar los receptores de prolactina.<sup>19</sup> Muy recientemente se demostró una actividad biológica intrínseca baja de la macroprolactina.<sup>20</sup> Algunos individuos muestran concentraciones elevadas de las variantes de prolactina de alto peso molecular (que son eliminadas más lentamente) junto con una prolactina monomérica normal.<sup>21</sup> Es-

tos pacientes se encuentran asintomáticos, pero como la macroprolactina es detectada en cierta medida junto con la prolactina monomérica por la mayoría de los ensayos disponibles comercialmente, pueden ser rotulados incorrectamente como hiperprolactinémicos; en estos casos las concentraciones de prolactina total se encuentran habitualmente por debajo de 200 ng/ml. El polietilenglicol (PEG), que induce la precipitación de inmunocomplejos, permite detectar la presencia de macroprolactina en suero; después de la centrifugación es posible medir la prolactina monomérica en el sobrenadante.<sup>22</sup> Este método es fácil, económico y se encuentra ampliamente disponible, pero carece de sensibilidad y especificidad; la cromatografía después de la filtración en gel es el procedimiento de referencia para la detección de todas las isoformas de prolactina, pero es costosa y laboriosa.<sup>22</sup>

La incidencia de macroprolactinemia en la población general es baja (< 0.2%),<sup>23,24</sup> aunque es mucho más alta entre los pacientes con diagnóstico de hiperprolactinemia y varía entre el 18% y el 42%.<sup>19</sup> Cuando se presenta macroprolactinemia, la investigación diagnóstica se debe realizar según las concentraciones de prolactina monomérica de acuerdo con los métodos que acabamos de mencionar. Este concepto tiene importantes consecuencias en el diagnóstico diferencial de los tumores hipofisarios. Los microadenomas asociados con macroprolactinemia y prolactina monomérica normal deben ser considerados no funcionantes y no son microprolactinomas.<sup>25</sup> Se han descrito raros casos de pacientes con concentraciones de prolactina > 200 ng/ml que sólo se deben a concentraciones muy altas de macroprolactina.<sup>26</sup> Sobre la base de estos datos, algunos autores recomiendan evaluar la presencia de macroprolactina en todos los pacientes hiperprolactinémicos.<sup>27</sup> No existe ningún consenso sobre este punto de vista, pero seguramente parece apropiado buscar la presencia de macroprolactina siempre que los hallazgos clínicos, bioquímicos y neurorradiológicos no sean totalmente congruentes.<sup>26</sup> En particular, cuando se descubre de forma incidental la hiperprolactinemia en pacientes totalmente asintomáticos, siempre hay que considerar y descartar la presencia de macroprolactina; cuando está presente y la prolactina monomérica es normal, estos pacientes no necesitan otras evaluaciones.<sup>3</sup>

### Incidentalomas hipofisarios

Es frecuente el descubrimiento incidental de lesiones hipofisarias no sospechadas (incidentalomas) en estudios neurorradiológicos realizados por otras razones. Aproximadamente del 5% al 10% de la población adulta aparentemente normal muestra anomalías en la RM compatibles con el diagnóstico de microadenomas hipofisarios, mientras que las lesiones mayores de 1 cm son mucho menos frecuentes (0.03%).<sup>28</sup> Cuando se descubre un incidentaloma hipofisario los pacientes deben someterse a una evaluación hormonal completa de la función hipofisaria. Si se presenta hipersecreción hormonal, se la trata en concordancia, mientras que los macroadenomas hipofisarios no funcionantes desde el punto de vista clínico necesitan tratamiento quirúrgico. Sólo se realiza un seguimiento neurorradiológico periódico en los microadenomas.<sup>29</sup> Un microadenoma hipofisario asociado con hiperprolactinemia leve aislada debe ser considerado un microprolactinoma si se han descartado y corregido todas las otras causas de hiperprolactinemia (incluida la macroprolactinemia). Sin embargo, no siempre es posible; por ejemplo, en los pacientes que reciben agentes antipsicóticos, cuya suspensión podría ser nociva, no hay



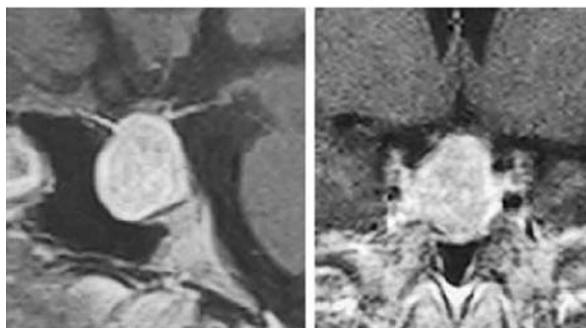
forma de distinguir un microprolactinoma de un adenoma hipofisario no funcionante con hiperprolactinemia relacionada con fármacos, y se necesita un seguimiento hormonal y neurorradiológico. Puede ser útil un ensayo terapéutico con un agonista dopaminérgico, tanto para lograr el alivio sintomático como para establecer el diagnóstico diferencial: la retracción del adenoma es una demostración clara de su naturaleza secretora de prolactina, mientras que un aumento de su tamaño, con concentraciones normales o suprimidas de prolactina, indica un tumor no funcionante.

### Excepciones

Comunicamos previamente el caso excepcional de un microadenoma con concentraciones de prolactina ligeramente elevadas, que inicialmente imitaba un microprolactinoma y resultó ser posteriormente un adenoma hipofisario no funcionante. Este caso nos condujo a sugerir el seguimiento neurorradiológico prolongado en los pacientes con presunto microprolactinoma, que no muestran una reducción del tamaño tumoral durante una terapia dopaminérgica aparentemente eficaz.<sup>30</sup>

Algunos raros macroprolactinomas pueden tener una secreción no proporcional a su tamaño y conducir sólo a una hiperprolactinemia leve, indistinguible de la observada en los tumores no secretores. Estos pueden ser grandes tumores sólidos, no tan bien diferenciados y a veces menos sensibles al tratamiento dopaminérgico, o pueden ser tumores en su mayor parte quísticos o hemorrágicos, que contienen pocas células lactótrofas viables.<sup>3</sup> En el primer caso, la naturaleza secretora del tumor es reconocida casi siempre en la histología sólo después de la exéresis quirúrgica; en el último caso, el hallazgo neurorradiológico de una masa quística grande, asociada sólo a concentraciones levemente elevadas, puede conducir a la sospecha de un prolactinoma. Un ensayo terapéutico con un agente dopaminérgico puede conducir a establecer el diagnóstico diferencial correcto, como se mencionó antes.

Describimos aquí uno de estos casos muy raros, que pueden dar origen a errores diagnósticos. Una niña de 18 años fue derivada a nuestro centro neuroquirúrgico por un tumor hipofisario. Dos años antes, la paciente se sometió a una evaluación endocrinológica completa por amenorrea primaria. Se descubrió hiperprolactinemia aislada (120 ng/ml); las funciones suprarrenal y tiroidea parecían normales, así como el eje somatotrofo. La RM mostró una lesión hipofisaria, compatible con un macroadenoma, con un diámetro máximo de 2 cm y extensión supraselar, sin afección evidente de los senos cavernosos (Figura 1). La paciente fue tratada con



**Figura 1.** RM coronal (panel izquierdo) y sagital (panel derecho) ponderada en T1 y reforzada con contraste antes de la cirugía transesfenoidal en una mujer de 16 años con hiperprolactinemia leve (120 ng/ml) y amenorrea primaria. La lesión ocupa el espacio intraselar y muestra una extensión inicial hacia la región supraselar. No se aprecia afectación segura de los senos cavernosos.

cabergolina, hasta 2 mg/semana. Sólo se observó una respuesta hormonal parcial (concentraciones de prolactina que varían entre 28 y 50 ng/ml) y no hubo pruebas de retracción tumoral en la RM realizada un año más tarde, mientras persistía la amenorrea. Entonces se inició el tratamiento con sustitutos estroprogestínicos; ocho meses más tarde se suspendió la hormonoterapia y después de cuatro meses de amenorrea aparecieron menstruaciones espontáneas. Las concentraciones de prolactina estaban ligeramente aumentadas (60 ng/ml), aunque no se observaron cambios en la RM. Al ingresar a nuestro centro clínico, la paciente estaba recibiendo cabergolina en la dosis habitual de 2 mg/semana, el examen físico fue normal, la prolactinemia fue de 60.4 ng/ml; su función hipofisaria anterior fue por otra parte normal y había menstruado una semana antes. La paciente se sometió a una adenomectomía selectiva transesfenoidal. El tumor fue extirpado totalmente; la recuperación posoperatoria no tuvo complicaciones, salvo por una diabetes insípida transitoria y la paciente fue dada de alta el sexto día del posoperatorio. La concentración de prolactina después de la cirugía estaba suprimida (0.7 ng/ml), mientras que la función hipofisaria basal se mantuvo normal. El examen histológico del tumor confirmó el diagnóstico de adenoma hipofisario con tinción positiva para prolactina (20%) y GH (5%), y negativa para ACTH, TSH, FSH, LH. Una evaluación clínica y hormonal realizada 3 meses más tarde fue completamente normal y el ciclo menstrual era regular.

Este caso señala algunos aspectos inusuales del diagnóstico diferencial de los tumores hipofisarios asociados a hiperprolactinemia. En el momento de la presentación, la hiperprolactinemia era leve y el tumor era bastante grande, y este trastorno parecía ser más compatible con un adenoma no funcionante que con un prolactinoma. La ausencia parcial de respuesta a la cabergolina es diagnóstica: de hecho se trata de una característica singular de los prolactinomas resistentes, mientras que todas las otras causas de hiperprolactinemia secundaria muestran una normalización rápida con el tratamiento dopaminérgico estándar, siempre que se haya excluido la macroprolactinemia.<sup>26</sup> La cirugía finalmente es seguida por radioterapia es el tratamiento de elección de los prolactinomas resistentes.<sup>31</sup>

### Conclusiones

Cuando se detecta hiperprolactinemia, debe ser confirmada y se deben investigar y descartar o tratar las causas secundarias. Debe evaluarse la posibilidad de que los pacientes asintomáticos presenten macroprolactinemia. Cuando las concentraciones de prolactina se mantienen incluso levemente elevadas sin una explicación obvia, siempre es obligatorio obtener una RM con refuerzo con gadolinio de la región selar. Si es normal, la paciente tiene hiperprolactinemia idiopática, probablemente debida a un prolactinoma cuyo tamaño se encuentra por debajo del poder de resolución de las herramientas neurorradiológicas disponibles. Si se detecta una masa hipofisaria, la relación entre el tamaño de la lesión y el grado de hiperprolactinemia habitualmente permite distinguir el prolactinoma de los pseudoprolactinomas: el primero muestra una secreción proporcional al tamaño tumoral, mientras que los pseudoprolactinomas inducen sólo hiperprolactinemia leve en presencia de lesiones grandes. Cuando se detectan tumores grandes, siempre se debe realizar la determinación de prolactina en muestras diluidas para evitar el informe erróneo de las concentraciones de prolactina muy altas como casi normales (efecto gancho).

Dado que los prolactinomas y los tumores hipofisarios no funcionantes son entidades claramente distintas, y su tratamiento es totalmente diferente, siempre que esté en duda el diagnóstico diferencial, y se intente un tratamiento con un agonista dopaminérgico, es necesario

un control neurorradiológico cuidadoso. Ningún paciente cuyo diagnóstico sea incierto debe recibir tratamiento clínico sintomático sin monitorización con RM, ya que esta precaución puede evitar las graves consecuencias de un diagnóstico equivocado.

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

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

#### Bibliografía

- Schlechte J. Prolactinoma. *N Engl J Med* 349:2035-41, 2003.
- Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 68:412-8, 1989.
- Abrahamson MJ, Snyder PJ. Causes of hyperprolactinemia. *UpToDate* 15.2 2007 www.uptodate.com.
- Arafah MB, Neckl KE, Gold RS, Selman WR. Dynamics of prolactin secretion in patients with hypopituitarism and pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3507-12, 1995.
- David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 22:1085-96, 2000.
- Grubb MR, Chakeres D, Malarkey WB. Patients with primary hypothyroidism presenting as prolactinomas. *Am J Med* 83:765-9, 1987.
- Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 50:846-52, 1980.
- Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumors shrinkage. *Endocr Rev* 13:220-40, 1992.
- Losa M, Mortini P, Barzaghi R et al. Endocrine inactive and gonadotroph adenomas: diagnosis and treatment. *J Neuro-Oncol* 54:167-77, 2001.
- Snyder PJ. Clinical manifestation and diagnosis of hyperprolactinemia. *UpToDate* 15.2 2007 www.uptodate.com.
- Smith TP, Kavanagh L, Healy ML, McKenna TJ. Technology insight: measuring prolactin in clinical practice. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:279-89, 2007.
- Haller BL. Two automated prolactin immunoassays evaluated with demonstration of a high-dose hook effect in one. *Clin Chem* 38:437-8, 1992.
- Petakov MA. Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *J Endocrinol Invest* 21:184-8, 1998.
- St-Jean E. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assays in patients with macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 44:305-9, 1996.
- Frieze TW. "Hook effect" in prolactinomas: case report and review of literature. *Endocr Pract* 8:296-303, 2002.
- Smith CR, Norman MR. Prolactin and growth hormone: molecular heterogeneity and measurement in serum. *Ann Clin Biochem* 27:542-50, 1990.
- Cavaco B, Leite V, Santos MA, Arranhado E, Sobrinho LG. Some forms of big big prolactin behave as a complex of monomeric prolactin and an immunoglobulin G in patients with macroprolactinemia or prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2342-6, 1995.
- Hattori N. The frequency of macroprolactinemia in pregnant women and the heterogeneity of its aetiologies. *J Clin Endocrinol Metab* 81:586-90, 1996.
- Sadideen H, Swaminathan R. Macroprolactin: what is it and what is its importance? *Int J Clin Pract* 60:457-61, 2006.
- Glezer A, Carlos R, Soares J, et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1048-55, 2007.
- Hattori N, Inagaki C. Anti-prolactin (PRL) autoantibodies cause asymptomatic hyperprolactinemia: bioassays and clearance studies of PRL immunoglobulin G complex. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3107-10, 1997.
- Olugoka AO, Kane J. Macroprolactinemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:119-26, 1999.
- Bjoro T, Morkrid L, Wergeland R, et al. Frequency of hyperprolactinaemia due to large molecular weight (150-170 kD PRL). *Scand J Clin Lab Invest* 55:139-47, 1995.
- Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population: mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 25:549-54, 1986.
- Cattaneo FA, Fahie-Wilson MN. Concomitant occurrence of macroprolactin, exercise-induced amenorrhea, and a pituitary lesion: a diagnostic pitfall. Case report. *J Neurosurg* 95:334-47, 2001.
- Vallette-Kasic S, Morange-Ramos I, Selim A, et al. Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87:581-88, 2002.
- Hauache OM, Rocha AJ, Maia Jr ACM, Maciel RMB, Vieira JGH. Screening for macroprolactinemia and pituitary imaging studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57:327-31, 2002.
- Molitch ME, Russell EJ. The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med* 112:925-31, 1990.
- Snyder PJ. Pituitary incidentaloma. *UpToDate* 15.2 2007 www.uptodate.com.
- Losa M, mortini P, Giovanelli M. A non-functioning pituitary adenoma initially mimicking a microprolactinoma: the case for long-term follow-up of patients with mild hyperprolactinemia? *J Endocrinol Invest* 27:367-70, 2004.
- Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *J Endocrinol Clin Metab* 87:3180-6, 2002.

# Experiencia en el abordaje de pacientes con profilaxis posexposición no ocupacional al VIH

## *Experience with patients seeking post-exposure prophylaxis against HIV after non-occupational accidents*



**Norma Porteiro**

Médica de Planta, Infectología, Hospital F. J. Muñiz, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

**Angela Ben**, Médica de Planta Consultorios Externos, Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Silvia Ricci**, Médica de Planta Consultorios Externos, Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Verónica Curras**, Farmacéutica, División Farmacia, Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Raquel Novillo**, Farmacéutica, División Farmacia, Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Horacio Mingrone**, Profesor Adjunto de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA. Jefe de Unidad Consultorios Externos, Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

### Abstract

**Background:** *The objective is to analyze epidemiologic data and sexual behavior of a cohort of adult healthy people seeking PEP after non occupational exposure to HIV (nPEP).* **Methods:** *All subjects seeking nPEP at the Outpatient Care Unit of Muñiz Hospital from December 2004 to December 2008 were reviewed. Demographic, type of exposure, knowledge of the source and condom use were assessed. Statistics: non parametric tests were performed; for all tests, level of significance was defined as  $p = 0.05$ . When possible, RR and OR were tested. Statistical package: SPSS 15.* **Results:** *A total of 1 318 cases were assisted, female: 499 (62.1%). Mean age: 30.4 years, median: 28.0. Type of exposure: sexual: 1 054 (80.0%), blood: 247 (18.7%), no data: 14 (1.1%). No significant statistical differences were found either between sex and type of exposure or between age and type of exposure. Knowledge of the source: yes: 413 (31.3%), no: 897 (68.1%), no data: 8 (0.6%); it was higher in women (35.6% vs. 28.6%,  $p = 0.009$ ). Median age was higher between those who knew the source (31.3 vs. 28.8 years, respectively,  $p < 0.001$ ). Condom use: yes: 859 (65.2%), with higher use between men who did not know the source ( $p < 0.001$ ) and those at older age ( $p < 0.001$ ), but older age was not necessarily associated with condom use. Mean time from exposure to visit was 1.9 days, without changes from 2004 to 2008 ( $p = 0.069$ ). No statistical differences were found between sex, age and mean time to visit. Conclusions: People seeking nPEP tended to be sexually active, middle-aged subjects with poor knowledge of their sexual partner and low condom use, despite the risk.*

**Key words:** prophylaxis, post exposure, HIV, sexual event, non occupational



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

### Introducción

La profilaxis posexposición no ocupacional (PPENO) consiste en la administración precoz, de drogas antirretrovirales en el intento de prevenir la potencial infección

### Resumen

**Introducción:** El objetivo es analizar los datos epidemiológicos y las conductas sexuales de una cohorte de adultos sanos que recibieron profilaxis posexposición no ocupacional (PPENO) al VIH. **Métodos:** Se analizaron todos los individuos que concurren a la Unidad de Consultorios Externos del Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz y que requirieron PPENO desde diciembre de 2004 a diciembre de 2008. Se evaluaron los datos demográficos, el tipo de exposición, el conocimiento de la fuente y el uso de preservativo. Se realizaron pruebas no paramétricas; se definió el nivel de significación como  $p = 0.05$ . Cuando fue posible, se analizó el riesgo relativo y los *odds ratios*. **Resultados:** Se asistieron 1 318 personas, 499 mujeres, con un promedio de edad de 30.4 años; mediana: 28.0. Tipo de exposición: sexual: 1 054 (80.0%), sangre: 247 (18.7%), sexual y sanguínea: 14 (1.1%), sin datos: 3 (0.2%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y el tipo de exposición, ni entre la edad y el tipo de exposición. Se conocía al individuo fuente en 413 casos (31.3%); no lo conocían 897 (68.1%); sin datos: 8 (0.6%). El conocimiento de la fuente fue mayor en las mujeres (35.6%). El promedio de edad fue mayor entre aquellos que conocían la fuente (31.3 años) en comparación con los que no la conocían (28.8). Usaron preservativos 859 casos (65.2%). Su empleo fue mayor entre hombres que no conocían la fuente y entre aquellos de mayor edad; sin embargo, la mayor edad no estuvo necesariamente asociada con el uso de preservativo. El tiempo medio desde la exposición hasta la consulta fue de 1.9 día, sin cambios durante el período estudiado. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo entre la exposición accidental y la consulta en relación con el sexo o con la edad. **Conclusiones:** El perfil general de la población que concurre al Hospital en búsqueda de profilaxis para el VIH luego de un accidente no ocupacional estuvo compuesto por individuos de mediana edad, luego de una exposición sexual, con escaso conocimiento de su pareja ocasional, y bajo uso de preservativo.

**Palabras clave:** profilaxis, posexposición, VIH, accidente sexual, no ocupacional

por el VIH en situaciones de exposición accidental no relacionada con el ámbito laboral.<sup>1</sup> Estas situaciones son, en primer lugar, las relaciones sexuales consentidas (homosexuales o heterosexuales), con pareja desconocida, o bien accidentes entre parejas discordantes, es decir,

Recepción: 2/8/2010 - Aprobación: 04/2/2011

Enviar correspondencia a: Norma Porteiro, Hospital Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina  
normaporteiro@yahoo.com.ar

aquellas en las que uno de los integrantes es VIH positivo y el otro VIH negativo. En ambos casos puede mediar o no el uso de preservativo. Cuando se utiliza el preservativo, la consulta se produce por rotura o deslizamiento de éste.

El segundo escenario de exposición sexual de riesgo al VIH está relacionado con el sexo no consentido, con componente de violencia, es decir las violaciones.

La tercera situación de exposición accidental al VIH es el contacto con elementos potencialmente contaminados con sangre, denominado accidente punzo cortante (situación menos frecuente); éste incluye cortes, heridas, raspaduras, excoriaciones, punción accidental o laceración, siempre fuera del ámbito laboral.

El objetivo de este trabajo, presentado en la 5<sup>th</sup> IAS Conference 2009<sup>2</sup> es analizar los datos epidemiológicos y la conducta sexual de una cohorte de adultos que concurrieron al Hospital Muñiz en búsqueda de profilaxis luego de una exposición accidental al VIH.

### Material y métodos

Se evaluó retrospectivamente una serie de individuos adultos mayores de 18 años que concurrieron a los consultorios externos del Hospital F. J. Muñiz en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, entre diciembre de 2004 y diciembre de 2008 solicitando profilaxis luego de haberse expuesto accidentalmente al VIH. Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad, tipo de exposición, conocimiento de la fuente y uso de preservativo. Se excluyeron de este estudio las consultas por violación, que fueron consideradas en otro estudio en forma individual.

Para el análisis estadístico se utilizaron las siguientes pruebas: índice Z, prueba de la U de Mann-Whitney, prueba de Kolmogorov-Smirnov para dos muestras independientes y prueba de Kruskal-Wallis y Jonckheere-Terpstra para muestras K-independientes. Para las variables categóricas se emplearon las pruebas de *chi* cuadrado y de Cramer V. Se estableció para todas las pruebas un nivel de significación estadística de  $p = 0.05$ . Cuando fue posible se analizó el riesgo relativo (RR) y el *odds ratio* (OR). EL análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.

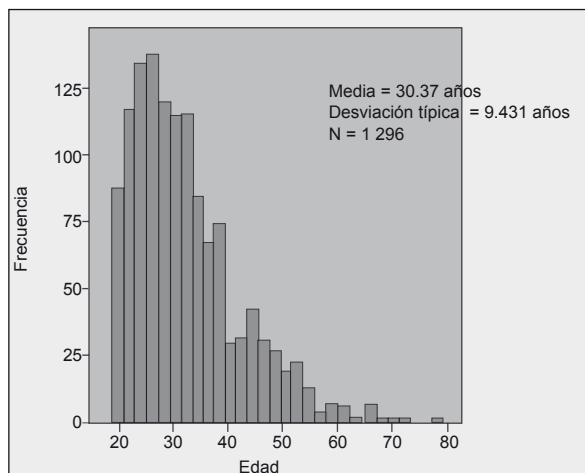


Figura 1. Edad de los pacientes.

### Resultados

Se asistieron un total de 1 318 individuos durante el período analizado. Las características demográficas de la población fueron: 499 individuos de sexo femenino (37.9%) y 819 de sexo masculino (62.1%). La media de edad fue de 30.4 años, con una desviación estándar (DE) de 9.43. El coeficiente de variación fue igual

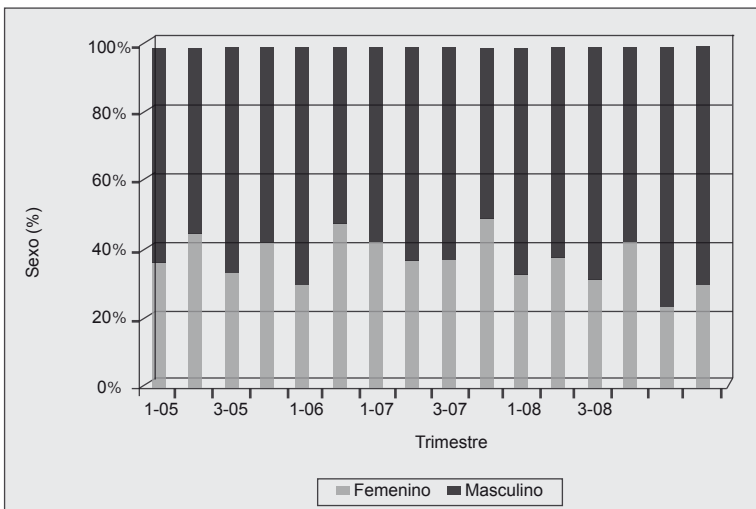


Figura 2. Distribución de consultas por año y sexo.

a 0.31, lo que revela una gran dispersión de edad. La mediana fue de 28 años, es decir que la mitad de la población tenía menos de 28 años; a partir de esa edad, la frecuencia de individuos desciende bruscamente (Figura 1).

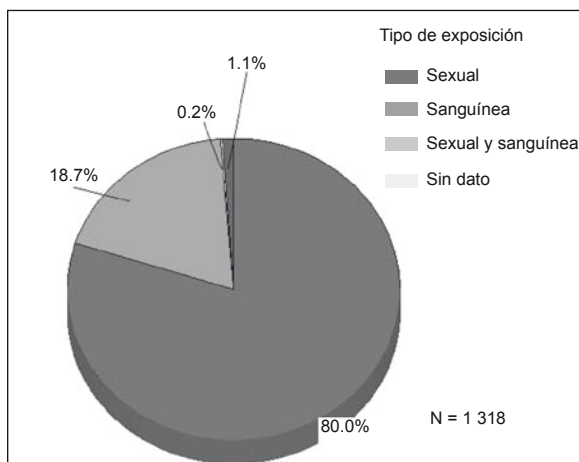


Figura 3. Tipo de exposición.

El número de consultas por año y por sexo, dividido en trimestres, permaneció estable desde el primer trimestre de 2005 hasta el tercer trimestre de 2008 (Figura 2).

El tipo de exposición fue sexual en 1 054 casos (80.0%), sanguínea en 247 casos (18.7%), sexual y sanguínea en 14 (1.1%) y sin datos disponibles en 3 (0.2%) (Figura 3).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y el tipo de exposición ( $p = 0.325$ ), OR: 0.867; intervalo de confianza 95% [IC95%] 0.6-1.1), ni entre la edad y el tipo de exposición ( $p = 0.465$ ). Estos datos permanecieron invariables a lo largo de todo el período de estudio (Figura 4).

En relación con el conocimiento de la fuente de contagio, 413 individuos la conocían (31.3%), mientras que 897 (68.1%) la desconocían; sin datos en 8 casos (0.6%)

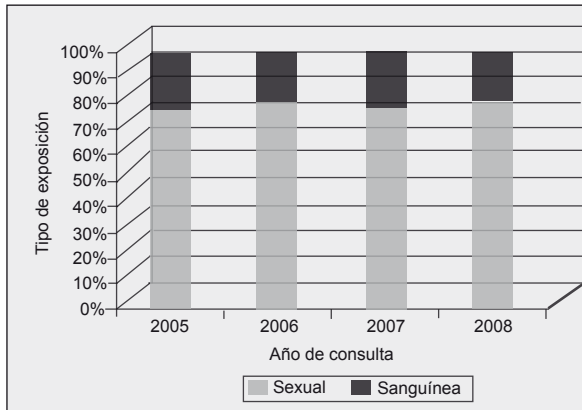


Figura 4. Evolución del tipo de exposición durante el período 2005-2008.

(Tabla 1). El conocimiento de la fuente fue mayor entre las mujeres (35.6% frente a 28.6%,  $p = 0.009$ ) (Tabla 2) y aumentó en forma directamente proporcional a la edad de las personas que consultaban (Figura 5). La media de edad fue mayor entre aquellos individuos que conocían la fuente (31.3 frente a 28.8 años, respectivamente;  $p < 0.001$ ).

En cuanto al uso de preservativo durante la exposición sexual, 859 (65.2%) emplearon preservativo, mientras que 459 (34.8%) no lo hicieron. La utilización de preservativo fue más frecuente cuanto mayor era el individuo; quienes emplearon preservativo tenían en promedio mayor edad que los que no lo usaron ( $p < 0.001$ ) (Figura 6); sin embargo, tener mayor edad no se asoció necesariamente con mayor utilización de preservativo (el  $R^2$  de regresión logística es sumamente bajo [Cox & Snell  $R^2$  0.008]).

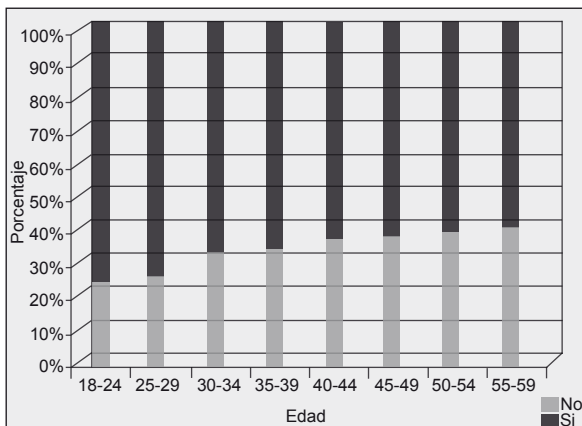


Figura 5. Conocimiento de la fuente según la edad.

El tiempo promedio entre la exposición y la consulta a nuestro servicio de atención ambulatoria en el hospital fue de 1.9 día, sin que se observaran cambios entre 2004 y 2008 ( $p = 0.069$ ). No se comprobaron diferencias estadísticamente significativas en el período entre la exposición accidental y la consulta respecto del sexo ( $p = 0.321$ ) o de la edad ( $p = 0.862$ ).

## Discusión

Existen cuatro oportunidades para la prevención de la transmisión de la infección por VIH:<sup>3</sup> antes de la exposición, al momento de ésta, inmediatamente después y, como prevención secundaria, la prescripción de tratamiento antirretroviral precoz y continuo al individuo ya infectado.

Antes de contar con fármacos antirretrovirales para la prevención de la transmisión del VIH, el sistema de salud centró sus recursos en modificar la conducta sexual para

disminuir el riesgo; sin embargo, la mayoría de los estudios acerca de este tópico en la población indicó que modificar dichas conductas resultaba difícil e infructuoso.<sup>4</sup>

En nuestra serie comprobamos que la mayor parte de las consultas durante el período de estudio fueron efectuadas por adultos varones; no obstante, en los países subdesarrollados se identifica a los niños como principal grupo vulnerable de exposición al VIH, sobre todo en los casos de violaciones o abuso sexual.<sup>5</sup>

Las relaciones sexuales ocasionales consentidas fueron la ruta de exposición más frecuente en nuestra serie; de hecho, esta vía representa la causa más frecuente de las nuevas infecciones por VIH en el mundo occidental.<sup>6</sup>

La alta frecuencia de consultas para PPENO en el período analizado se explicaría por la mayor difusión entre la población general acerca del uso de antirretrovirales con fines preventivos; los primeros informes acerca de la eficacia del uso de zidovudina después de la exposición accidental al VIH en los trabajadores de la salud en 1997<sup>7</sup> alentaron el uso de combinaciones de drogas antirretrovirales en contextos diferentes al ámbito sanitario.

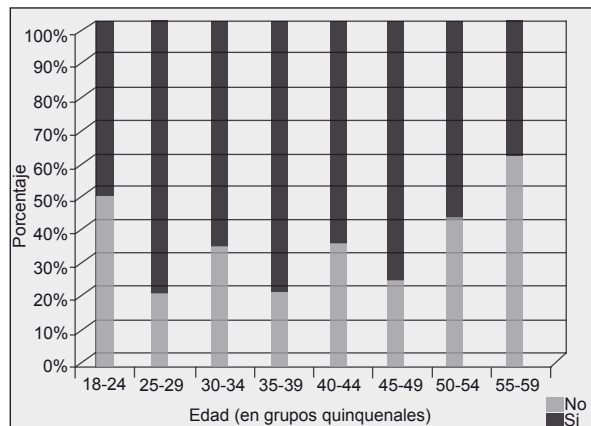


Figura 6. Edad y uso de preservativo.

Las bases científicas para la administración de quimioprolifaxis ante la exposición al VIH proviene de tres fuentes: de su uso en los accidentes entre profesionales de la salud (denominada profilaxis ocupacional), de los modelos con animales y de la profilaxis de la transmisión madre-hijo.

Algunos estudios experimentales en animales han demostrado que luego de la inoculación del virus de la inmunodeficiencia simiana (VIS) en la mucosa vaginal, las células dendríticas de la submucosa muestran signos de infección 48 horas después de la exposición.<sup>8</sup> En ese período puede detectarse mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la presencia de virus en los ganglios regionales inguinales, desde donde se diseminaría rápidamente por vía sanguínea (dentro de los cinco días posteriores a la inoculación).

La PPENO parecería prevenir la infección intracelular antes de que se haga irreversible, es decir, antes de que el virus se integre al genoma del hospedero;<sup>9</sup> de estos estudios experimentales surge la recomendación de su administración dentro de las primeras 24 horas, sin exceder las 72 horas.<sup>10</sup>

El modelo clínico que aportó bases racionales para la administración de PPENO fue la profilaxis de la transmisión vertical del VIH. Actualmente, mediante la aplicación del tratamiento antirretroviral de alta eficacia durante el embarazo, se ha logrado reducir la transmisión madre-hijo a menos del 2%.<sup>11</sup>

En nuestro país se ofrece PPENO en distintos centros de atención primaria y en diversos hospitales de la Ciudad de Buenos Aires y del conurbano; sin embargo, la disponibilidad de drogas es dispar y el entrenamiento de los profesionales de la salud es aún escaso y heterogéneo. El Hospital Muñiz fue designado como Centro de Referencia de Exposición no Ocupacional por el Gobierno de la Ciudad (Resolución: 925-SS-2002 GCBA). Los datos obtenidos durante los primeros 34 meses de trabajo grupal fueron publicados en 2003.<sup>12</sup> En nuestra área se asisten tanto personas que consultan espontáneamente como aquellas derivadas desde la Policía de la Mujer o provenientes de los Centros de Atención Primaria de la Salud.

El grado de eficacia de los fármacos antirretrovirales en el accidente no ocupacional es aún controvertido; esto se debe a la baja frecuencia de infección luego de un encuentro sexual único consentido entre dos adultos, estimado en 0.01% a 0.2%,<sup>6</sup> y a la ausencia de estudios prospectivos a doble ciego que avalen su rentabilidad.<sup>3</sup> De igual manera, la opinión de los profesionales es dispar en cuanto a la aceptación de ofrecer profilaxis en casos de exposición no ocupacional; entre los médicos del Reino Unido, la mayoría aceptaba administrar PPENO sólo en casos de ataque sexual con fuente conocida VIH positiva.<sup>13</sup>

Uno de los factores determinantes en la transmisión del VIH en caso de exposición accidental es el nivel de viremia de la fuente potencialmente infectante. En un estudio efectuado en Uganda entre 415 parejas discordantes se estableció mediante un análisis de regresión logística que la carga viral fue la variable más fuertemente predictiva de riesgo de transmisión del VIH; en aquellos individuos que seroconvirtieron, la carga viral fue significativamente más alta ( $p = 0.001$ ), mientras la seroconversión fue rara entre individuos con carga viral menor de 1 500 copias/ml.<sup>14</sup>

La mayoría de las personas estudiadas en nuestra serie desconocían la fuente en los casos de contacto sexual. El promedio de edad fue más alto entre aquellos individuos que sí la conocían, infiriendo que a mayor edad las relaciones ocasionales con personas desconocidas son menos frecuentes.

El 65.2% de la población analizada utilizó preservativo; sin embargo, la proporción que no lo empleó es inaceptablemente alta. En un estudio transversal efectuado en 100 parejas discordantes, donde la tasa de transmisión horizontal del virus fue del 54%, el antecedente de infección de transmisión sexual fue del 25.9% entre las parejas que se infectaron y del 8.7% entre las que no hubo transmisión ( $p < 0.03$ ); del mismo modo, el uso de preservativo fue significativamente más frecuente entre las parejas que no seroconvirtieron: 15.2% frente a 0.0% ( $p < 0.01$ ), de lo que se desprende que su utilización es un factor significativo para evitar la transmisión.<sup>15</sup>

El tiempo de demora desde el accidente hasta la consul-

**Tabla 1.** Conocimiento de la fuente de exposición sexual.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	897	68.1	68.1	68.1
	Si	413	31.3	31.3	99.4
	Sin dato	8	0.6	0.6	100
	Total	1 318	100	100	

**Tabla 2.** Conocimiento de la fuente de exposición sexual según el sexo.

			Sexo		Total
			Fem	Masc	
Conocimiento de la fuente	Sí	Recuento	144	203	347
		%	38.1%	31.1%	33.7%
	No	Recuento	234	449	683
		%	61.9%	68.9%	66.3%
Total		Recuento	378	652	1 030
		%	100%	100%	100%

ta fue breve, lo que permitió aplicar la profilaxis en forma adecuada en todos los casos, sobre la base de las recomendaciones internacionales.<sup>16,17</sup> De esto se infiere que la reacción de la población fue correcta, demostrando una adecuada información acerca de la posibilidad de recibir rápidamente profilaxis dentro del sistema hospitalario de nuestra ciudad y un fácil acceso a él.

Queda pendiente para futuros estudios demostrar la eficacia de la PPENO, punto que continúa siendo controvertido, sin consenso entre los especialistas. Algunos autores cuestionan no sólo su rentabilidad sino también la eventual posibilidad de una relajación en las medidas de prevención en la población general ante la accesibilidad de la profilaxis en forma gratuita a cargo del Estado.<sup>18</sup>

## Conclusión

Del análisis epidemiológico efectuado surge que los individuos que consultaron a nuestro hospital para recibir PPENO fueron sujetos de mediana edad, en su mayoría mujeres, en los que predominaba la exposición de tipo sexual. La demanda se mantuvo estable en el período analizado. El conocimiento previo de la fuente fue bajo, y fue más frecuente entre las mujeres y entre las personas de mayor edad. El uso de preservativo fue más frecuente entre individuos de mayor edad y entre hombres que desconocían la fuente. El tiempo promedio entre el accidente y la consulta fue aceptable (1.9 día), lo que permitió la aplicación de la profilaxis dentro del período recomendado en la bibliografía.

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

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Mingrone H, Porteiro N. Profilaxis post-exposición no Ocupacional al HIV. En: *Infectología y Enfermedades Infecciosas*. Director: E. Cecchini. Ediciones Journal, Buenos Aires, 2008.
- Porteiro N, Mingrone H, Ricci S, Krugiansky S, Novillo R, Curras S. Non occupational post exposure prophylaxis (nPEP) to HIV. Epidemiological profile of 1318 cases at Buenos Aires. 5th IAS Conference, Southafrica, 2009. Abs: DC050.
- Cohen M, Pontiano K, Coates T. Prevention of

- the sexual transmission of HIV-1: preparing for success. *Journal of International AIDS Society* 11:4 doi:10.1186/1758-2652-11-4, 2008.
- Mingrone H, Cortejarena A, Porteiro N. Conductas sexuales en una muestra de la Población de la Ciudad de Buenos Aires y conurbano. Su utilidad en las políticas de prevención. *El Muñiz Hoy* 3(2):51-57, 2000.
- Ellis JC, Ahmad S, Molyneux EM. Introduction of HIV post-exposure prophylaxis for sexually abused children in Malawi. *Arch Dis Child* 90:1297-1299.

doi: 10.1136/adc.2005.080432, 2005.

- Bassichetto KC, Bergamaschi DP, Oliveira SM, Verri Deienno MC, Bortolato R, et al. Elevated Risk for HIV-1 Infection in Adolescents and Young Adults in São Paulo, Brazil. *PLoS ONE* 3(1):e1423. doi:10.1371/journal.pone.0001423, 2008.
- Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Eng J Med* 337:1485, 1997.

# Tratamiento eficaz de la angustia con terapia cognitivo-conductual basada en Internet

## *Clinician-assisted Internet-based treatment is effective for anxiety*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«La terapia cognitivo-conductual es la intervención psicológica más eficaz para los trastornos de angustia y los síntomas de agorafobia. Los programas basados en Internet tienen un importante potencial, ya que mejoran el acceso a una terapia de la salud mental fundamentada en datos científicos.»

Entrevista exclusiva a

**Nickolai Titov**

PhD, MA, Post Grad Clin Psychology. Director, VirtualClinic. Senior Lecturer, Psychiatry. Clinical Research Unit for Anxiety and Depression, School of Psychiatry, University of New South Wales at St. Vincent's Hospital, New South Wales, Australia

New South Wales, Australia (especial para SIIC)

### **SIIC: ¿Considera que la terapia cognitivo-conductual (TCC) es un tratamiento eficaz para los trastornos de angustia?**

NT: La TCC es la intervención psicológica más eficaz para los trastornos de angustia y los síntomas de agorafobia. Los principales componentes de la TCC para el tratamiento de los trastornos de angustia incluyen la educación, la exposición gradual, la exposición interoceptiva, la confrontación de creencias y pensamientos y la prevención de las recaídas.

### **¿Cuáles es el principal potencial de los programas de tratamiento basados en Internet?**

Los programas de tratamiento basados en Internet tienen un importante potencial, ya que mejoran el acceso a una terapia de la salud mental fundamentada en datos científicos. Los programas basados en Internet permiten, de manera especial, la optimización de la accesibilidad, tanto para las personas que no pueden tratarse de manera rápida debido a factores geográficos (ausencia de servicios locales) como para aquellas que no disponen de tiempo por circunstancias laborales o de otras responsabilidades, o bien para aquellos sujetos afectados por estigmas.

### **Describe por favor el objetivo de su estudio.**

Consistió en la evaluación de la eficacia clínica de un programa basado en Internet de 6 lecciones, que fue diseñado para el tratamiento de individuos con trastorno de angustia o agorafobia con un modelo de TCC.

### **¿Podría describir brevemente el programa y el procedimiento del tratamiento?**

El programa incluía 6 lecciones, un contacto semanal telefónico o por correo electrónico con un psiquiatra y el acceso a un foro de discusión en línea moderado por el especialista en salud mental. Los componentes fundamentales de este programa de TCC en Internet eran la educación, la exposición gradual, la exposición interoceptiva, la confrontación de creencias y pensamientos y la prevención de las recaídas.

Los participantes ingresaban varias veces por semana, en los horarios convenientes para ellos, y leían una de

las 6 lecciones. Cada una de ellas, mediante el uso de ejemplos ilustrativos, describía habilidades específicas (como la confrontación de creencias y pensamientos). Se solicitaba entonces a los pacientes que completaran una tarea asignada para ejercitar esa habilidad, para después remitir los resultados y las dudas al foro de discusión en línea. El psiquiatra moderaba el foro y enviaba correos electrónicos a cada participante para controlar el progreso, responder preguntas y brindar estimulación.

### **¿Cuáles fueron los efectos del tratamiento sobre los parámetros de angustia?**

La reducción significativa de los parámetros de gravedad de la angustia, la frecuencia de las crisis y los síntomas de agorafobia. Estas mejoras se mantuvieron o se acentuaron durante el seguimiento, por lo cual los resultados se consideraron sólidos.

### **¿Qué efectos de la terapia basada en Internet se describieron en relación con la frecuencia de las crisis de angustia?**

Se observó una reducción significativa de los síntomas. Antes de la terapia, los participantes del grupo de tratamiento habían presentado una media de 8.03 crisis de angustia en las 4 semanas previas. Este promedio se redujo a 3.72 episodios después de la terapia y a 2.76 eventos en el primer mes posterior al tratamiento. En comparación, los integrantes del grupo control padecieron 5.82, 8.20 y 8.60 episodios, respectivamente.

### **¿Cuáles son las principales repercusiones de estos resultados para la práctica clínica?**

En este ensayo se observó que el trastorno de angustia puede ser tratado con herramientas de Internet, con reducción considerable del tiempo empleado por el terapeuta (75 minutos) en comparación con los protocolos presenciales habituales. Esta modalidad de tratamiento tiene un importante potencial para disminuir las listas de espera y mejorar la accesibilidad al tratamiento para aquellas personas que no pueden disponer de los servicios presenciales convencionales.

De modo más amplio, tanto estos resultados como otros informes previos de nuestro equipo de investigación y de otros grupos independientes brindan información relevante acerca de la posibilidad de tratamiento a distancia, mediante el uso de tecnologías como Internet, de los trastornos habituales de salud mental, incluidas la ansiedad y la depresión.

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de septiembre 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.

### Objeciones a la vacuna contra el virus papiloma humano



**Teresita Audisio**  
Hospital Materno-Neonatal, Córdoba, Argentina

Las infecciones genitales por el virus papiloma humano (HPV) son altamente frecuentes tanto en adultos como en niños; varios estudios demuestran la relativa frecuencia en esta población de los serotipos oncogénicos del HPV (16 y 18), como sus proteínas easrly; por lo que se objeta que la vía de transmisión sexual sea la única. El comportamiento biológico de las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) I y II en las adolescentes y adultos jóvenes es similar y presenta una alta tasa de regresión espontánea. Por lo tanto, la indicación de las dos vacunas para el HPV disponibles actualmente en el comercio (Gardasil® y Cervarix®) no condice con la historia natural del HPV y las CIN. Los estudios realizados con ambas vacunas han demostrado la baja efectividad y el efecto contraproducente cuando los sujetos eran ADN-HPV positivos a los tipos de HPV que contiene la vacuna, por lo que sería peligroso vacunar si no está asegurado el control de los sitios donde se ubican los tipos de HPV, como el aparato genital. Además, el corto seguimiento de los estudios realizados con ambas vacunas no permitió observar la repercusión en el estado inmunitario, como también el remplazo por los serotipos de HPV que no contiene la vacuna. La rápida autorización de la US Food and Drug Administration (FDA) y de la European Medicines Agency (EMA) llevó a la introducción de la vacuna en muchos países, sin tener en cuenta las indicaciones y las repercusiones mencionadas.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/184/454.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/184/454.htm)  
Extensión aproximada: 5 páginas

### Describen la patogénesis, la epidemiología y el tratamiento de los trastornos óseos en la enfermedad celíaca



**Maria Luisa Bianchi**  
Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milán, Italia

El presente artículo tiene por objetivo presentar el compromiso óseo de la enfermedad celíaca en pacientes de cualquier edad: niños, adolescentes y adultos. Asimismo, se discuten en detalle los mecanismos patogénicos que se proponen en la actualidad (malabsorción e inflamación) y se resume la presentación clínica y el tratamiento de los trastornos óseos de esta entidad. También se presenta la información epidemiológica disponible sobre osteoporosis y fracturas por fragilidad en la enfermedad celíaca.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/184/455.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/184/455.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

### Generalidades y actualización acerca de la estenosis aórtica

**Jorge G. Allin**  
Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La estenosis aórtica es la valvulopatía más frecuente de la población adulta. En las últimas décadas, se ha puesto de manifiesto un incremento significativo de su prevalencia, y esto se relaciona principalmente con la mayor expectativa de vida

poblacional. Este hecho impone actualmente un constante desafío para el abordaje clínico-quirúrgico de esta enfermedad, dado que el aumento de los riesgos en este grupo de pacientes está dado no sólo por su edad avanzada sino también por las importantes comorbilidades asociadas. El objetivo de este trabajo es revisar los fundamentos fisiopatológicos, las manifestaciones clínicas y los predictores evolutivos de esta enfermedad, así como realizar una actualización de los métodos diagnósticos utilizados en la detección y seguimiento de estos pacientes para, finalmente, realizar un análisis de las nuevas intervenciones terapéuticas aplicadas al manejo global de la estenosis aórtica.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/184/456.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/184/456.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

### Analizan la dependencia funcional y el deterioro cognitivo de pacientes con cáncer terminal atendidos en su domicilio



**Vicente Gimeno Romero**  
Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

**Objetivo:** Evaluar la dependencia funcional y el deterioro cognitivo de los pacientes con cáncer avanzado atendidos en sus domicilios dentro de un programa de cuidados paliativos desarrollado por una Unidad de Hospitalización a Domicilio perteneciente a un hospital de tercer nivel (agudos). **Pacientes y métodos:** Se analizaron 3 063 pacientes que corresponden a la totalidad de enfermos de cáncer avanzado atendidos por la unidad entre enero 2000 y diciembre de 2009. **Resultados:** Se destaca la fuerte dependencia física y el marcado deterioro cognitivo de los pacientes al ingreso en el programa. La estancia media fue de 12 días (desviación estándar 18). El 57.5% de los pacientes falleció en su propio domicilio, el 12% reingresó en nuestro hospital y el 11% fue derivado a una unidad de cuidados paliativos de hospital sociosanitario. Los pacientes que fallecieron en el domicilio eran mayores (72 años) que los que reingresaron en el hospital (68) ( $p < 0.01$ ) y al ser incluidos en el programa presentaban mayor nivel de dependencia funcional y deterioro cognitivo. **Conclusiones:** La complejidad relacionada con la dependencia funcional y el deterioro cognitivo de los pacientes y, como consecuencia, con la carga de cuidados que necesitan no determina el lugar de la muerte. La edad de los enfermos es un factor modulador de la ubicación del paciente a lo largo de la evolución de su enfermedad.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/184/457.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/184/457.htm)  
Extensión aproximada: 12 páginas

### Ventajas de la aplicación de la ecografía como guía para la colocación de accesos vasculares en pediatría

**Matteo Subert**  
Istituto Neurologico C. Besta, Milán, Italia

Está demostrado que la guía por ecografía para los accesos vasculares incrementa la seguridad y la eficacia durante el cateterismo venoso central en los adultos. Se han informado resultados similares en la población pediátrica para la canalización de la vena yugular interna, pero se dispone de escasos datos sobre el uso de esta tecnología para la canalización de las venas subclavia y femoral. Los metanálisis actuales no han favorecido la utilización de puntos de



referencia de superficie en relación con la canalización guiada por ecografía. La guía por ultrasonografía incrementa la tasa de resultados positivos en el primer intento, reduce las complicaciones y es rentable. El acceso venoso central más difundido en pacientes pediátricos es la vena yugular interna, pero pueden utilizarse las venas subclavia, braquiocéfálica y femoral. Se necesita un abordaje metodológico de esta técnica y un extenso entrenamiento en ecografía para la realización de este procedimiento en pacientes pediátricos.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/saludiciencia/184/458.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/184/458.htm)  
Extensión aproximada: 11 páginas

## Destacan las probables propiedades terapéuticas de la espirulina



**Cemal Cingi**  
Eskisehir Osmangazi University, Eskisehir, Turquía

La espirulina es un alga verdeazulada (cianobacteria) que ha sido consumida por los seres humanos durante cientos de años en la región Kanem de Chad y en las regiones lacustres de México. Actualmente se comercializa en todo el mundo como alimento terapéutico. Su potencial como tratamiento de varias enfermedades se encuentra en evaluación. El consumo mundial de espirulina ha clarificado tanto sus potenciales efectos adversos como sus acciones beneficiosas. En este artículo se presenta un breve resumen del uso de la espirulina en el área de la salud.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/saludiciencia/184/459.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/184/459.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

## Evalúan el impacto de la privación de sueño en los médicos residentes

**Juan Cruz Ferre**  
Hospital Interzonal General de Agudos Gral. San Martín, La Plata, Argentina

*Introducción:* En la profesión médica se ha instalado indiscutiblemente la jornada laboral extendida mediante la implementación de guardias. Para los "médicos en formación" o "residentes" las exigencias horarias suelen alcanzar dimensiones extremas. Este trabajo expone en una primera parte una revisión de la literatura científica sobre los efectos perjudiciales en la salud que provoca la privación de sueño en general y sobre el personal de salud. Posteriormente se detallan los marcos legales que rigen la carga horaria de los residentes en EE.UU., Europa y la provincia de Buenos Aires. Finalmente se presentan los resultados de un estudio realizado en nuestra residencia, donde analizamos la tendencia a dormirse entre aquellos que estuvieron de guardia el día anterior y aquellos que no. El objetivo fue evaluar si la condición de haber estado de guardia predispone a perder el estado de conciencia durante esta actividad. *Materiales y métodos:* Una encuesta autoadministrada evaluó el desempeño de 23 médicos residentes en 22 clases. *Resultados:* Se obtuvieron los datos de 271 residentes/clase y se los sometió a análisis estadístico. Durante la primera clase se quedó dormido el 44% de los residentes, en comparación con un 15% en la segunda. La condición "posguardia" aumentó significativamente la probabilidad de dormirse en clase. La tendencia a quedarse dormido se relacionó más fuertemente con el interés en la clase que con el estado posguardia. *Conclusión:* Existe una vasta evidencia de los efectos deletéreos de la privación de sueño sobre el rendimiento intelectual, habilidades prácticas, bienestar personal y la salud. Los resultados de nuestro estudio son concordantes con estos hallazgos.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/saludiciencia/184/460.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/184/460.htm)  
Extensión aproximada: 12 páginas

## Analizan la relación del *insight* en la esquizofrenia con variables afectivas, cognitivas y psicopatológicas



**Rosario Bengochea Seco**  
Centro Hospitalario Padre Menni, Santander, España

La investigación sobre el *insight* ha concluido que se trata de una variable multidimensional, que se relaciona con otras variables como la sintomatología psicótica, el deterioro cognitivo y la depresión. En el presente estudio, realizado con una muestra de 136 sujetos diagnosticados de esquizofrenia, los autores plantean verificar un estudio anterior en el que establecían la existencia de dos factores del *insight*: un factor psicótico y un factor cognitivo. El primero hace referencia a un conocimiento general de la enfermedad, que correlaciona con la sintomatología psicótica. El factor cognitivo se refiere a un conocimiento más amplio y específico de la enfermedad y requiere el funcionamiento preservado de ciertas áreas cognitivas. Asimismo, se plantea estudiar la relación entre las diferentes dimensiones del *insight* y variables como la depresión, la ansiedad y las ideas de suicidio. Los resultados obtenidos corroboran la existencia de ambos factores. El factor psicótico se relacionó con la depresión y la ansiedad, mientras que el factor cognitivo no. Se discuten las consecuencias terapéuticas de estos resultados.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/saludiciencia/184/461.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/184/461.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

## Describen un protocolo de toma de decisiones en la unidad de cuidados intensivos neonatales



**Rosa María Alonso Uría**  
Hospital Docente Ginecoobstétrico de Guanabacoa, La Habana, Cuba

La práctica de la medicina implica una continua toma de decisiones, tanto diagnósticas como pronósticas, terapéuticas y éticas; la actuación diagnóstica es la opción nosológica más probable entre las posibles. La reflexión bioética contemporánea en la Neonatología se ha interesado por los problemas del niño hospitalizado, las malformaciones congénitas y la eutanasia neonatal, entre otras, dedicándole poca atención a las actividades del médico y de los enfermeros en el ejercicio de su profesión. Este trabajo hace una valoración del cumplimiento del protocolo de actuación en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Ginecoobstétrico de Guanabacoa. El estudio se hizo de forma descriptiva, prospectiva y longitudinal. El universo de estudio fue el total de neonatos críticos que ingresaron desde el mes de enero de 2005 hasta diciembre de 2008. La elaboración de los datos se obtuvo de los expedientes clínicos y del registro de ingreso en la unidad y se aplicaron encuestas a las madres y familiares de los niños ingresados. El resultado logrado es que los trabajadores cumplen con los requisitos establecidos en el protocolo de actuación, logrando una adecuada relación médico-paciente y un elevado nivel de satisfacción por los servicios recibidos, base de una buena práctica médica.



Artículo completo: [www.siicsalud.com/saludiciencia/184/462.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/184/462.htm)  
Extensión aproximada: 9 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.

## La investigación sobre plantas medicinales es una estrategia recurrente en la búsqueda de antimaláricos

### *Research into medicinal plants is a common strategy in the search for antimalarial drugs*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Aymé Fernández-Calienes Valdés

Bioquímica, Investigadora auxiliar, Salud Pública, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba

La primera droga antimalárica conocida se preparó a partir de la corteza del árbol de la quina y se dio a conocer, como tratamiento para fiebres, en 1660. Su principio activo, la quinina, fue por mucho tiempo el único agente antiparasitario efectivo contra la malaria.

A partir de la emergencia de cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a cloroquina, fármaco antimalárico de primera línea por muchos años, cuya estructura incluye el anillo quinolina de la quinina, comenzó una nueva etapa de intensos esfuerzos por encontrar medicamentos para controlar la enfermedad. En ese momento se usaba en Asia la artemisina, una lactona sesquiterpénica, que se aisló de la planta

*Artemisia annua* en el curso de una investigación de sustancias medicinales de plantas empleadas en China. *A. annua* había sido utilizada por más de 2 000 años para el tratamiento de la malaria.

Actualmente, todas las terapias recomendadas por la Organización Mundial de la Salud incluyen derivados de artemisina en combinación con otros fármacos. Sin embargo, su eficacia se está viendo comprometida ante la aparición de cepas de *P. falciparum* con baja respuesta clínica al tratamiento, lo cual constituye una alerta sobre la futura aparición de resistencia. Esta situación hace necesarias con urgencia nuevas opciones terapéuticas.

El éxito de los vegetales como fuentes de antimaláricos continúa estimulando la investigación sobre plantas medicinales. Este proceso comienza con la selección de las especies a estudiar. La estrategia que explota la información etnomédica provee los resultados más fructíferos. Según Bourdy y colaboradores (2008), el método ideal debe estar basado en observaciones clínicas: "evidencia clínica de malaria, acoplada con evidencia clínica de la actividad del tratamiento tradicional".

En una amplia compilación de especies acotadas en la literatura para el tratamiento de la malaria y la fiebre, efectuada por Willcox y Bodeker (2004), se informaron 1 277 especies de plantas pertenecientes a 160 familias. Sola-

mente en la región del Amazonas se registraron 956 especies de 140 familias con estas aplicaciones. Ante un número tan grande de especies por estudiar, se propone una clasificación que prioriza aquellas empleadas específicamente contra la malaria (en los casos en que se pueda definir bien el término) por la mayor parte de la población estudiada y, de éstas, las utilizadas en mayor cantidad de poblaciones, o sea, la frecuencia en que se cita el empleo del medicamento en estudios etnobotánicos.

Una vez seleccionadas las especies, se impone la evaluación de su seguridad y eficacia como antimalárico. Después de coleccionar la parte de la planta utilizada originalmente en el medicamento, sigue la preparación del material, la evaluación de su acción antiplasmodial mediante modelos farmacológicos y, finalmente, la validación clínica mediante ensayos clínicos.

Para el trabajo en el laboratorio se preparan preliminarmente extracciones en etanol o metanol, lo cual dista del procedimiento que se utiliza en la preparación de los fármacos pero evita la contaminación de las muestras y permite obtener un amplio espectro de sustancias químicas. Las muestras se concentran para facilitar la detección de sustancias activas que están en muy bajas concentraciones en los extractos.

Las plantas medicinales se utilizan principalmente para tratar los síntomas de la enfermedad, lo cual se explica por una acción directa sobre estadios intraeritrocitarios del parásito. El modelo más utilizado para evaluar esta acción es el cultivo de estadios intraeritrocitarios de *P. falciparum*, único *Plasmodium* humano que sobrevive indefinidamente en condiciones de cultivo manteniendo un ciclo intraeritrocitario. Esto limita las investigaciones en otras especies, aunque también se han logrado realizar evaluaciones con *P. vivax*. En algunos lugares se refiere la utilización de algunas plantas para prevenir en vez de curar la malaria. En la validación de este uso se emplean otros modelos farmacológicos más complejos que permiten eva-



luar la actividad de la preparación sobre el estadio infectante transmitido por el mosquito al picar, el esporozoito. Ante la posibilidad de que la actividad antiplasmodial se deba a un efecto citotóxico inespecífico, se debe determinar en paralelo la acción de las preparaciones vegetales sobre líneas celulares humanas.

Los ensayos *in vivo* utilizando modelos de malaria en roedores son indispensables en la confirmación de los candidatos a fármacos activos *in vitro* y son muy útiles para validar el uso de un medicamento herbáceo al permitir obtener información sobre eficacia, biodisponibilidad y seguridad del producto. Por otra parte, permiten la evaluación de productos inmunomoduladores sobre el modelo murino de malaria cerebral.

La ruta convencional, cuando los ensayos farmacológicos son satisfactorios, es someter los extractos crudos a un procedimiento de fraccionamiento guiado por bioensayos, con el propósito de aislar el o los componentes activos. Este es un proceso costoso, lento y con baja probabilidad de éxito pues muchos extractos prometedores se van descartando; en el caso de poder aislar el compuesto activo, éste debe cumplir varios requisitos en cuanto a seguridad, biodisponibilidad y eficacia antes de considerarse candidato para fármaco. Entre las variadas razones que justifican los fallos para aislar los componentes activos de un extracto, se mencionan la dependencia climática y ecológica de la composición de un extracto, la labilidad del componente antimalárico y la presencia de interacciones sinérgicas entre componentes de baja o moderada actividad. A lo largo de la historia se han podido aislar, a partir de extractos de poco más de 300 especies de plantas, cerca de mil compuestos con algún grado de actividad antimalárica; no obstante, la gran mayoría ha tenido que ser descartada. Por ejemplo, desde 1996, ningún compuesto nuevo, extraído de fuentes naturales, ha sido aprobado para uso clínico y sólo un compuesto, el ácido elágico, ha mostrado actividad *in vitro* potente, baja citotoxicidad, buena selectividad y valores interesantes de

eficacia *in vivo* usando el modelo en roedores. Es por ello que podría considerarse un candidato a ser elaborado como fármaco.

Ante esta problemática se están promoviendo iniciativas que permiten utilizar fitomedicamentos como alternativas terapéuticas. Se ha propuesto una metodología para calcular el puntaje de cada fármaco herbáceo según la información etnobotánica y de laboratorio, de manera que sea posible predecir la seguridad y la eficacia clínica de las plantas antimaláricas. En Mali, se identificó la decocción de *Argemone mexicana* como el medicamento más eficaz entre 66 estudiados. Al realizar un ensayo clínico aleatorizado y controlado, el grupo tratado con esta preparación herbácea manifestó una eficacia comparable a la del grupo que recibió drogas combinadas con artemisina. En estos momentos, se propone probar a pequeña escala una política de salud que incluye la decocción de *A. mexicana* para el tratamiento de la malaria en pacientes mayores de 5 años en áreas de alta transmisión, y así reservar la terapia con fármacos combinados con artemisina para los niños menores de 5 años. Existen otros fitomedicamentos creados para combatir la malaria en otros países africanos, pero su eficacia y seguridad sólo se han demostrado en ensayos clínicos preliminares, lo que ha impedido su inclusión en las políticas de control o eliminación de la malaria. La experiencia de Mali siguiendo la estrategia de la "farmacología inversa" (comenzar por la evidencia clínica) debe extenderse a otros lugares, de manera tal de facilitar el hallazgo de nuevos fitomedicamentos que pudieran elaborarse más rápido y a un menor costo que si se tratara de nuevos compuestos químicos, debido a la disponibilidad de información preliminar sobre su seguridad y eficacia.

**\*Nota de la redacción:** La autora hace referencia al trabajo publicado por **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 52(4):197-201, 2010. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIIC de la Fundación SIIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

#### Bibliografía

Bourdy G, Willcox ML, Ginsburg H, Rasoanaivo Ph, Graz B, Deharo E. Ethnopharmacology and malaria: New hypothetical leads or old efficient antimalarials. *Int J Parasitol* 38:33-41, 2008.

Willcox ML, Bodeker G. Traditional herbal medicines for malaria. *Br Med J* 329:1156-9, 2004.

Willcox ML, Graz B, Falquet J, Diakite Ch, Giani S, Diallo D. A "reverse pharmacology" approach for developing an antimalarial phytomedicine. *Malaria J* 10(Suppl 1):S8, 2011.

Willcox ML, Benoit-Vical F, Fowler D, Bourdy G, Burford G, Giani S, Grazioplene R, Houghton P, Randrianarivelojosia M, Rosanaivo Ph. Do ethnobotanical and laboratory data predict clinical safety and efficacy of anti-malarial plants. *Malaria J* 10(Suppl 1):S7, 2011.



# Dispersión de *Triatoma infestans* y otros triatomíneos en el Chaco árido de la Argentina

## *Spread of Triatoma infestans and other triatomines in the arid Chaco in Argentina*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**Luciana Beatriz Abrahan**

Bióloga, Becaria Doctoral, CRILAR-CONICET, Anillaco, La Rioja, Argentina

**David Gorla**

Doctor en Ciencias Biológicas, Investigador Principal, CRILAR-CONICET, Anillaco, La Rioja, Argentina

**Silvia Catala**

Doctora en Ciencias Biológicas, Profesional Principal, CRILAR-CONICET, Anillaco, La Rioja, Argentina

*Triatoma infestans* (Klug) es el principal vector de *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico de la enfermedad de Chagas en el Cono Sur de Suramérica.

La persistencia de focos residuales de *T. infestans* ha llevado a proponer al peridomicilio como principal fuente de reinfestación de los domicilios después del rociado, desde donde se dispersarían principalmente por vuelo debido a su bajo estado nutricional (Carcavallo, 1985; Schofield, 1980, 1985; Cecere et al., 2004).

Hasta el momento, se ha propuesto que las dos vías más importantes de dispersión de *T. infestans* son mediante el vuelo en adultos (Vazquez-Prokopec et al., 2004; Gurevitz et al., 2006) y la dispersión pasiva por acarreo del insecto entre las ropas y enseres del ser humano (Schofield, 1994). Estas vías de dispersión han sido probadas pero no existen medidas cuantitativas que permitan estimar su importancia, de gran interés en el control vectorial. También se observó que algunas ninfas de quinto estadio llegaron caminando a trampas de luz (Vazquez-Prokopec et al., 2004, 2006). Sin embargo, poco se conoce sobre dispersión de *T. infestans* caminando. Estimar el grado de intercambio de individuos y determinar el origen de las reinfestaciones de *T. infestans* en el domicilio es de particular interés para la vigilancia e intervenciones de los programas de control vectorial.

El objetivo de este trabajo\* fue analizar la dispersión de *T. infestans* por vuelo y caminando, y el posible papel de las gallinas como eventuales transportadores pasivos de la especie en áreas peridomésticas del Dpto. Independencia, La Rioja, Argentina.

Este es el primer estudio diseñado especialmente para cuantificar la dispersión de *T. infestans* caminando y para verificar el transporte pasivo de la especie por las gallinas.

Se realizaron capturas mensuales durante seis noches consecutivas, desde noviembre de 2008 a marzo de 2009, usando trampas de luz (para voladores) y barreras de dispersión (para caminantes) en corrales y gallineros.

A los adultos dispersantes capturados se les analizó: infección por *T. cruzi*, estado nutricional, estado reproductivo y de los músculos torácicos. Además, se comparó entre los triatomíneos colectados la actividad dispersiva mediante un índice de dispersión (ID). En cuanto al papel de las gallinas en el transporte pasivo de la especie, se revisaron manualmente 122 gallinas en el mismo período de muestreo.

Un total de 8 migrantes de *T. infestans* se capturaron volando y 16, caminando (6 ninfas, 8 hembras, 2 machos). También se colectaron ejemplares de otras especies de triatomíneos: 24 de *T. guasayana*, 2 de *T. platensis* y 13 de *T. erythrusiformis*. Los triatomíneos dispersantes no presentaron infección por *T. cruzi*.

Los resultados obtenidos mostraron mayor proporción de machos dispersándose por vuelo y mayor proporción de hembras y ninfas que se dispersan caminando. Ambos sexos se encontraban con pocas reservas sanguíneas. Las hembras dispersantes por vuelo presentaron menor estado nutricional que las hembras caminantes, mientras que los machos no tuvieron diferencias nutricionales de acuerdo con los distintos métodos de captura. Las hembras estaban fecundadas y con numerosos huevos corionados en sus oviductos, y los machos presentaron las glándulas anexas con secreción y abundantes espermatozoides en la vesícula seminal, en ambos métodos de captura. Los músculos torácicos en ambos sexos presentaron consistencia sólida y coloración rosada, tanto en caminantes como en voladores.

Nuestros datos demuestran por primera vez que adultos y ninfas de *T. infestans* se dispersan caminando. Este tipo de dispersión permite a las hembras moverse con numerosos huevos en sus oviductos y con suficientes reservas alimenticias para iniciar una colonización exitosa.

Otro resultado importante fue que *T. infestans* presentó menor capacidad dispersiva que *T. guasayana*. No obstante, las condiciones fisiológicas en voladores y caminantes de ambos sexos en *T. infestans* eran favorables para colonizar el hábitat destino.

La dispersión pasiva es considerada una de las más frecuentes por triatomíneos. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontraron individuos de *T. infestans* o de otro triatomíneo en el plumaje de las gallinas. Esto indicaría que estas aves no contribuirían con la reinfestación de los domicilios mediante transporte pasivo.

Nuestro estudio sugiere que el intercambio de individuos entre diferentes estructuras domésticas es bajo, lo que indica que la reinfestación domiciliar podría ser muy lenta o ausente en esta área de estudio.

**\*Nota de la redacción:** Los autores hacen referencia al trabajo publicado por **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz** 106(2):232-239, 2011. 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

Carcavallo RU. Técnicas de estudio de triatomíneos en ambiente silvestre. En: Carcavallo RU, Rabinovich JE, Tonn JE (eds.), Factores biológicos y ecológicos en la enfermedad de Chagas, vol. I, Ministerio de Salud y Acción Social de Argentina, Buenos Aires, pp. 49-52; 1985.  
Cecere MC, Vazquez-Prokopec GM, Gürtler RE,

Kitron U. Spatio-temporal analysis of reinfestation by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) following insecticide spraying in a rural community in northwestern Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 71:803-810, 2004.  
Gurevitz JM, Ceballos LA, Kitron U, Gürtler RE. Flight initiation of *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) under natural climatic conditions. *J Med*

*Entomol* 43:143-150, 2006.

Schofield CJ. Nutritional status of domestic populations of *Triatoma infestans*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 74:770-778, 1980.

Schofield CJ. Population dynamics and control of *Triatoma infestans*. *Ann Soc Belg Med Trop* 65 (Suppl. 1):149-164, 1985.

# Fenômeno droga e periferia urbana desqualificada: contributos a partir da etnografia

## *Drugs and deprived urban periphery: ethnography-based contributions*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**Luís Fernandes**

Psicólogo, Professor associado, Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação, Universidade do Porto, Porto, Portugal

O fenómeno droga só se constitui como problema social, em Portugal como noutros países da Europa ocidental, ao longo (*a lo largo*) da década de 70 do século passado. Primeiro associado à juventude e ao consumo de cannabis, evoluiria a partir dos anos 80 para produtos mais adictivos (heroína, cocaína, base de coca), para consumos mais problemáticos (policonsumos, via injectada), para franjas socialmente desqualificadas e para zonas urbanas que rapidamente ganhavam a conotação de territórios do tráfico. Ao tema da toxicomania juvenil sucederia assim o da associação do fenómeno droga à periferia urbana degradada, ao tráfico, ao crescimento da criminalidade de rua e ao sentimento de insegurança. Nos anos 90 torna-se evidente a sua associação à epidemia de VIH e à propagação das hepatites B e C e da tuberculose, colocando a questão dos consumos de drogas ilegais, particularmente os realizados por via intravenosa, como um importante problema de saúde pública. Este problema sanitário teria também expressão no interior do sistema carcerário, dada a quantidade de reclusos que eram toxicodependentes e para os quais o sistema não estava preparado.

É neste contexto que irá salientar-se (*destacarse*) a figura do bairro social degradado, sucessivamente rebaptizado como problemático, crítico, sensível –para a generalidade da comunicação social simplesmente bairros da droga ou hipermercados da droga. Foi nestes contextos socioterritoriais da cidade do Porto que desenvolvemos o nosso trabalho, utilizando o método etnográfico para compreender dum modo próximo e vivido as realidades e os actores locais e estabelecer as características e a funcionalidade que o fenómeno droga aí desempenhava. Desenvolvemos então o conceito de território psicotrópico para dar conta (*nombrar*) dos espaços que serviam de base às actividades diárias da compra, venda e consumo de substâncias psicoactivas ilegais –territórios psicotrópicos como atractores de indivíduos com interesses nestas substâncias, funcionando instrumentalmente como facilitadores da vida na droga (cf. Fernandes, 1998; Fernandes, 2002; Fernandes e Pinto, 2004).

### Bairros sociais, territórios psicotrópicos e violências quotidianas

Os bairros sociais são, de todas as áreas do tecido (*tejido*) urbano, aqueles onde se fazem sentir (*hacen sentir*) mais profundamente os efeitos da crise dos fundamentos da sociedade industrial. Lugares de concentração de mão-de-obra necessária às unidades produtivas que marcaram

o desenvolvimento industrial, os seus habitantes conhecem hoje uma crise sem precedentes das possibilidades de inserção laboral. O mundo do qual viviam e do qual ajudavam a reproduzir a lógica está hoje em desagregação (*disgregación*), colocando-os numa situação que, mais do que definida pela marginalidade, é definida pela inutilidade: na expressão de Robert Castel (1998) são supranumerários, olhados como um peso pelo sistema social porque a sua força (*fuera*) de trabalho já não encontra lugar.

É, pois (*por lo tanto*), natural que num quadro de crise com esta dimensão as economias informais tenham adquirido um valor instrumental como estratégias de sobrevivência que são em parte responsáveis pela imagem negativa que os mass-media têm difundido, ao insistirem no relato sobre o hipermercado das drogas e a insegurança. Esta construção mediática tem erigido em figuras da ameaça e da agressão justamente aqueles que são as vítimas maiores da actual configuração da economia capitalista e do correlativo exercício dum poder que insiste na dualização entre os integrados e os excluídos. Esta dualização, se por um lado é uma resposta ao medo das classes perigosas através da sua segregação simbólica e espacial (Caldeira, 1992), é por outro lado uma estratégia que visa (*propone*) assegurar um eficaz controle social sobre aqueles que constituem o segmento secundário do mercado de trabalho, caracterizado pelos baixos (*bajos*) salários e qualificações e pela grande precariedade (empresas de trabalho temporário, subcontratação, trabalho a tempo parcial, auto-emprego, etc.).

A instalação do comércio de rua das drogas ilegais, sobretudo da heroína, nestes lugares, se representou uma estratégia económica vantajosa no curto prazo (*ventajosa a corto plazo*), acabou por ter efeitos destrutivos sobre as comunidades locais. Colocadas sob suspeita (*bajo sospecha*), passam a ser olhadas (*miradas*) no debate público como focos de socialização no crime e como parasitas do Estado Social. Os bairros das drogas serão progressivamente olhados como espaços a evitar, reforçando deste modo a sua descontinuidade com a envolvente urbana. Passarão então (*pasarán entonces*) a ser alvo (*blanco*) de grande atenção policial, zonas eleitas pelas instâncias da segurança pública para as suas demonstrações simbólicas de eficácia, tornando estas populações as grandes clientes do sistema carcerário (cf. Cunha, 2002). Este ritual securitário atingiu (*alcanzó*) a sua máxima expressão quando o poder autárquico do Porto decidiu demolir o bairro que concentrava os maiores territórios psicotrópicos



da cidade, invocando precisamente o tráfico de droga e considerando-o responsável por ter tornado o bairro no cancro (*cáncer*) da cidade que urge extirpar (linguagem de responsáveis autárquicos reproduzida na imprensa [*imprenta*]). O processo de demolição e realojamento da população do bairro viria (*vendría*) a revelar métodos coercivos, resultando numa operação urbana marcada pela violência (cf. Fernandes e Ramos, 2010).

A esta violência estrutural exercida pela polícia e pelo poder político viriam juntar-se violências quotidianas disseminadas, em que toxicod dependentes em situação de grande precariedade, muitas vezes sem-abrigo, eram vítimas de agressões por parte de moradores vizinhos das zonas de concentração drug (*droga*), nomeadamente por grupos de adolescentes do bairro. Sublinhe-se (*Hay que resaltar*) que todas estas acções –da polícia, dos gestores do espaço urbano, da população– apenas agravam a situação social e sanitária dos toxicod dependentes de rua, que se disseminam por espaços vizinhos reproduzindo novos territórios psicotrópicos e interrompendo alguns laços (*lazos*) que já tinham sido construídos com técnicos a actuar no terreno.

### Reduzir riscos (*riesgos*) nos territórios psicotrópicos

Estas franjas de consumidores problemáticos de drogas, com longas (*largas*) trajectórias de consumo que os colocam em situação de grande vulnerabilidade tanto social como sanitária, obrigavam a reequacionar (*poner em ecuación outra vez*) políticas de intervenção. As autoridades e o sector medico-psicológico reconheciam finalmente a insuficiência das respostas terapêuticas tradicionais, ainda largamente baseadas numa leitura exclusivamente psicopatológica do consumidor de drogas e na intervenção em setting clínico (*contexto clínico*). Era necessário

implementar estratégias para fazer face (*confrontar*) à gravidade das epidemias de VIH e de hepatites, ao mau (*al malo*) estado físico geral de muitos adictos, bem como a grande quantidade de consumidores problemáticos que não se dirigiam às estruturas de tratamento.

No início da década de 2000, é aprovada em Portugal legislação que despenaliza o consumo de todas as drogas e consagra a adopção de políticas de redução de riscos e minimização de danos (*daños*). Tornam-se assim realidades institucionalizadas a troca de seringas (*cambio de jeringas*), a substituição opiácea com metadona em contexto de rua (metadona de baixo limiar de exigência), os gabinetes de apoio a funcionar nas zonas de consumo. Este trabalho é realizado por equipas multidisciplinares (tipicamente psicólogo, assistente social, enfermeiro e, nalgumas (*en algunas*) equipas, um utilizador de drogas a fazer trabalho de pares). São elas que levam ao terreno esta filosofia interventiva, que tem como princípios a acessibilidade e o pragmatismo. Perante (*Ante*) consumidores problemáticos com trajectórias marcadas pela perda (*pérdida*) sucessiva de laços e pela estigmatização, podemos dizer que é nestas equipas de rua que a comunidade (*re*)começa [*(re) comienza*]. A evidência de bons resultados foi já (*ya ha sido*) verificada em países que a iniciaram em finais dos anos 80 e ao longo de toda a década seguinte, como a Holanda, a Suíça ou a Espanha e é hoje reafirmada em muitos outros países onde tem vindo a ser implementada, em geografias tão distintas como a América Latina, a Ásia ou o norte de África.

**Nota de la redacción:** El autor hace referencia al trabajo publicado por *Toxicod dependências* 16(2):15-27, 2010. 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

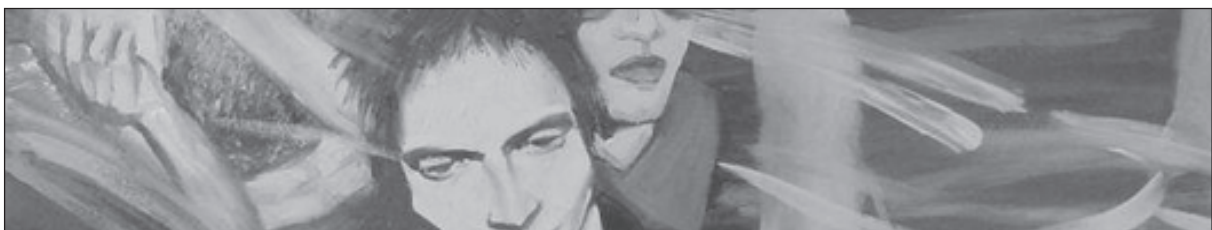
Castel R. As metamorfoses da questão Social. Rio de Janeiro: Vozes; 1998.  
Caldeira T. City of walls: Crime, segregation and citizenship in S. Paulo. S. Francisco: Universidade de Berkeley (Tese de Doutoramento); 1992.  
Cunha M. Entre o bairro e a prisão: Tráfico e trajectos.

Lisboa: Fim de Século; 2002.

Fernandes L. O sitio das drogas. Lisboa: Editorial Notícias; 1998.  
Fernandes L. Acteurs et territoires psychotropiques. *Déviance et Société* 26(4):427-441, 2002.  
Fernandes L, Pinto M. El espacio como dispositivo de normalización: territorios psicotrópicos y políticas de

la ciudad. En: Monografías Humanitas, Nº 5. Pp. 147-162. Barcelona: Fundación Medicina y Humanidades Médicas; 2004.

Fernandes L, Ramos A. Exclusão social e violências quotidianas em “bairros degradados”: etnografia das drogas numa periferia urbana. *Toxicod dependências* 16(2):15-29, 2010.



# Evidencias de la presencia de plomo en efluentes cloacales del Río de la Plata

## *Evidence of the presence of lead in sewage in the Río de la Plata*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**Noemí R. Verrengia Guerrero**

Química, Área de Toxicología y Química Legal, Dpto. de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Paula Lombardi**

Bióloga, Área de Toxicología y Química Legal, Depto. de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Silvia Peri**

Bióloga, Área Química Biológica, Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Sobre el Río de la Plata, a la altura de las localidades de Berazategui y Berisso, se liberan las descargas de efluentes cloacales y domésticos provenientes de las ciudades de Buenos Aires y La Plata, respectivamente. Ambas ciudades concentran aproximadamente el 47% de la población del territorio argentino. Además, dichas descargas se efectúan con muy escaso, sino nulo, tratamiento. Según trabajos previos de análisis de muestras de aguas recolectadas en diversas zonas del Río de la Plata, a la salida de los efluentes de Berazategui se encontraban los mayores niveles de plomo, los cuales superaban ampliamente el valor de referencia para la protección de la vida acuática (CARP-SIHN-SOHMA, 1990).

El objetivo general de este trabajo\* consistió en investigar si los organismos acuáticos reflejaban el impacto de dicha contaminación. Por consiguiente, se analizaron los niveles de plomo en muestras de sangre y de tejido hepático de ejemplares adultos de peces de la especie *Prochilodus lineatus* (sábalo). Estos organismos fueron seleccionados debido a que constituyen cerca del 50% al 60% de las poblaciones ictícolas (Oldani, 1990) y al hecho de tratarse de una especie iliófaga que obtiene su alimento a partir de la materia orgánica asociada con las partículas de sedimentos, las cuales constituyen el principal destino ambiental del plomo en los sistemas acuáticos. Los peces se recolectaron en los dos sitios aledaños a las descargas cloacales (Berazategui y Berisso) y en una zona ubicada al sur (Atalaya), libre de ese tipo de efluentes. Entre los años 2002 y 2004 se efectuaron 4 muestreos. Los análisis indicaron que tanto las muestras de sangre como de hígado de los organismos provenientes de Berazategui y Berisso presentaban mayores niveles del metal con respecto a las muestras de peces recolectadas en Atalaya. Simultáneamente, en las mismas muestras se determinaron los niveles de actividad de la enzima delta-aminolevulínico dehidrasa (ALA-D). Esta enzima, que participa en la biosíntesis del grupo hemo, resulta

selectivamente inhibida por el plomo. Por ello, ha sido ampliamente reconocida como un parámetro biomarcador de contaminación por dicho metal eficaz (Mayer et al., 1992). Sin embargo, en general, los niveles de actividad enzimática no presentaron diferencias significativas entre las distintas zonas ni durante los distintos muestreos. De acuerdo con estos datos, erróneamente se podría inferir que los niveles de plomo presentes en los peces no alcanzaban para inducir un efecto inhibitorio sobre la actividad enzimática.

Frecuentemente, los resultados de parámetros biomarcadores obtenidos en estudios de seguimiento de campo suelen ser difíciles de interpretar. En condiciones naturales, estos parámetros están simultáneamente sujetos a la influencia de una gama muy amplia de factores biológicos (edad, sexo, estado nutricional, variabilidad genética) y ambientales (temperatura del agua, salinidad, fuerza iónica, pH, disponibilidad de alimentos, entre otros) (Mayer et al., 1992). Estos últimos deberían ejercer la misma influencia cuando las muestras se recolectan en una zona determinada y en un mismo período. En consecuencia, la variabilidad dependería fundamentalmente de los factores biológicos. Sin embargo, durante la recolección se cuidó de seleccionar ejemplares adultos; se comprobó que el sexo no afectaba significativamente los resultados, como tampoco el estado fisiológico de los organismos (Lombardi, 2008).

De acuerdo con la bibliografía, la actividad de la enzima ALA-D en muestras de sangre humana puede reactivarse, recuperando su valor basal, mediante una incubación *in vitro* de las muestras en presencia de agentes reactivos tales como el ditiotreitól (DTT) (Granick et al., 1973; Rodríguez et al., 1996), Zn(II) (Polo et al., 1995) o mezclas de DTT más Zn(II) (Yagminas & Villeneuve, 1987). Sin embargo, los antecedentes previos utilizando muestras de peces habían arrojado resultados no congruentes y poco concluyentes. Por consiguiente, se investigó la posibilidad



de reactivar a la enzima en las muestras de sábalos. Para ello, se expusieron algunos organismos a distintos niveles de plomo en condiciones controladas de laboratorio y se estudió la capacidad de los diferentes agentes propuestos para la reactivación. Los resultados mostraron que únicamente mediante el empleo de Zn(II) se pudo reactivar a la enzima sanguínea, aunque no a la hepática. Este hecho podría atribuirse a que en dichos tejidos hay presentes isoenzimas, con diferentes propiedades (Lombardi, 2008). De esta manera se podría justificar los resultados diferentes registrados en la bibliografía.

Con el empleo de la técnica de reactivación fue posible comprobar que la enzima presente en las muestras de sangre de los peces recolectados en las zonas de Berazategui

y Berisso estaba realmente inhibida, con porcentajes de inhibición que oscilaban entre 27% y 49%. Paralelamente, se comprobó que las muestras de sangre de los peces recolectados en la zona de Atalaya no presentaban una inhibición significativa. En resumen, la técnica de reactivación de la enzima ALA-D permite detectar en forma eficaz el grado de exposición al plomo, aun cuando no se dispongan valores de referencia suficientemente confiables.

**\*Nota de la redacción:** Las autoras hacen referencia al trabajo publicado por **Ecotoxicology and Environmental Safety**, 73(7):1704-1711, 2010. 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

CARP-SIHN-SOHMA. Comisión Administradora del Río de la Plata - Servicio de Hidrografía Naval Argentina - Servicio de Oceanografía, Hidrografía y Meteorología de la Armada, Uruguay. Estudio para la evaluación de la contaminación en el Río de la Plata. Buenos Aires, Argentina; 1990.  
 Granick S, Sassa S, Granick JL, Levere RD, Kappas A. Studies in lead poisoning, II Correlation between the ratio of activated to inactivated delta-aminolevulinic acid dehydratase of whole blood and the blood lead level. *Biochem Med* 8:149-159, 1973.  
 Lombardi PE. Acido delta-aminolevulinico dehidrasa (ALA-D) como biomarcador de exposición a plomo

en peces: variabilidad natural y de origen antrópico. Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata, Argentina; 2008.  
 Mayer FL, Versteeg DJ, McKee MJ, Folmar LC, Graney RL, McCume DC, Rattner BA. Metabolic products as biomarkers. En: Huggett RJ, Kimberly RA, Mehrle PM Jr, Bergman HL (Eds.): *Biomarkers: Biochemical, Physiological and Histological Markers of Anthropogenic Stress*. Lewis Publishers, Chelsea, MI, USA, pp. 5-86; 1992.  
 Oldani N. Variaciones de la abundancia de peces del valle del río Paraná. *Revue d'Hydrobiologie Tropicale* 23:67-76, 1990.

Polo CF, Afonso SG, Navone NM, Rossetti MV, Battle AMC. Zinc aminolevulinic acid dehydratase reactivation index as a tool for diagnosis of lead exposure. *Ecotox Environ Safe* 32:267-272, 1995.  
 Rodrigues ALS, Rocha JBT, Pereira ME, Souza DO. Delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in weanling and adult rats exposed to lead acetate. *B Environ Contam Tox* 57:47-53, 1996.  
 Yagminas AP, Villeneuve DC. Kinetic parameters of the inhibition of red blood cell aminolevulinic acid dehydratase by triethyl lead and its reversal by dithiothreitol and zinc. *J Biochem Toxicol* 2:115-124, 1987.





«La interventoría es un proceso sistemático que se realiza a la ejecución de un contrato. En el componente técnico dentro de los programas de alimentación y nutrición; la esencia de esta herramienta fiscal está basada en asegurar unos parámetros de calidad establecidos por normas específicas para prevenir brotes de enfermedades transmitidas por alimentos.»

## Cambios generados por la interventoría en la calidad higiénico-sanitaria del proyecto “Comedores comunitarios” de Bogotá

### *Changes produced by intervention in hygiene-sanitary quality in Bogotá's “Community Canteens”*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Jhon Bejarano Roncancio

Profesor Asociado, Educación Superior, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

La administración distrital del alcalde Luis Eduardo Garzón implementó, como un eje de su política social, el derecho a la alimentación y la Seguridad Alimentaria y Nutricional (SAN), promovida, coordinada e impulsada por el programa “Bogotá sin hambre” que hizo parte del plan de desarrollo distrital 2004-2008 “Bogotá sin indiferencia: un compromiso social contra la pobreza y la exclusión”. Dentro de este marco, el proyecto 212 “Comedores comunitarios” se consolidó como el más importante por su impacto social y su filosofía de restablecimiento de derechos desde la alimentación.

Sin embargo, los antecedentes de este derecho están basados en los principios de un Estado Social de Derecho del gobierno nacional y las acciones recomendadas por la Cumbre Mundial a favor de la Infancia (1990), la Conferencia Internacional de Nutrición (1992) y los objetivos de desarrollo del milenio de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), entre otros.

Para el año 2006, con la finalidad de garantizar el suministro de las ayudas alimentarias a la población, así como de asegurar su calidad e inocuidad, la Secretaría Distrital de Integración Social (SDIS) contrató a la Universidad Nacional de Colombia, mediante el convenio interadministrativo 1490, para realizar la interventoría al proyecto 212 y, de esta manera, contribuir al proceso de vigilancia, control y supervisión del complemento suministrado a los integrantes de las familias de estratos económicos uno y dos con alto grado de vulnerabilidad social, entre los cuales se encuentran niños y niñas desnutridos, gestantes, madres lactantes, adultos mayores, personas con discapacidad física, desplazados por la violencia y habitantes de la calle.

En este sentido, la investigación se encaminó a analizar la evolución de estos aspectos y determinar las mejoras durante la ejecución del contrato para, de esta forma, establecer objetivamente de qué manera las acciones de supervisión y control técnico adelantadas por la interventoría han influido efectivamente en el mejoramiento de la calidad higiénico-sanitaria de la alimentación ofrecida a través de los comedores comunitarios.

Entre lo más destacado de la evaluación microbiológica se identificó una alta proporción de resultados positivos para microorganismos indicadores, básicamente en aquellos alimentos que no requerían de procesos térmicos y que cuentan con un alto grado de manipulación, incluyendo el agua. La importancia dada a los indicadores de calidad de agua radica en que, al encontrarse ésta inmersa

en todas las fases del proceso productivo, requiere de un control permanente, además de ser, entre otros aspectos, el medio fundamental en la implementación de los protocolos de limpieza y desinfección en cualquier contexto de producción de la alimentación.

Para precisar, los resultados más significativos de incumplimiento de inocuidad se verificaron en jugos, verduras crudas, lácteos y carnes en general; sin embargo, al finalizar el estudio, este indicador obtuvo una aceptabilidad mayor frente a los informados al inicio, lo cual es satisfactorio. Cabe resaltar que se partió de la consideración de que un aumento en los niveles de aceptabilidad para las dos variables de estudio, condiciones higiénico-sanitarias -las cuales fueron agrupadas por categorías- y análisis microbiológicos, estará reflejado en una contribución preventiva y positiva al estado de salud de la población beneficiaria. No obstante, se considera importante contrastar un estudio de este tipo con la incidencia de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) dentro de la población objetivo del proyecto.

Asimismo, el análisis pareado utilizado en la metodología de trabajo confirma cómo los planes de mejoramiento diseñados por la interventoría influyeron positivamente en la calidad microbiológica del complemento suministrado, demostrado por una media de aceptabilidad superior al final del estudio.

Los resultados obtenidos para estas variables sugieren que se debe hacer mayor énfasis en los procedimientos de manipulación, mediante el refuerzo de las actividades de educación sanitaria para las operarias de los comedores, así como un seguimiento más estricto al cumplimiento del programa de limpieza y desinfección de áreas, equipos, utensilios y ambientes, particularmente en ocho localidades de Bogotá que arrojaron los menores niveles de aceptabilidad en los indicadores microbiológicos de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y en la categoría de operaciones de saneamiento.

Por eso, las estrategias encaminadas hacia el suministro de alimentos preparados como mecanismo de complementación nutricional deben partir del reconocimiento de variables extrínsecas, en donde se incluyen todos los procedimientos estandarizados obligatorios del operador del comedor, que organiza e implementa a partir de la reglamentación colombiana, que más que “asistir sin controlar” reflejen un compromiso genuino por favorecer condiciones de inocuidad tendientes al máximo aprovechamiento de estas ayudas. De esta manera se dará

cumplimiento a los objetivos de seguridad alimentaria y nutricional planteados en la política pública del país y en las directrices internacionales recomendadas por el *Codex alimentarius* desde la FAO/OMS.

Precisamente, la actividad fiscal de la interventoría busca disminuir los peligros, especialmente biológicos, a los que están expuestos los alimentos durante la cadena alimentaria. Además, desde su función técnica-administrativa debe verificar el cumplimiento de normas y puesta en marcha de funciones contractuales, sin olvidar que la última palabra en la materia la tiene la autoridad pública competente.

Así, uno de los principales objetivos técnicos de la interventoría a los programas y proyectos de suministro de alimentación es el control de la calidad higiénico-sanitaria de los productos para consumo humano y, por ende, la prevención de ETA, ya que cualquier brote de este tipo es la principal amenaza a la cual se exponen los beneficia-

rios de estas iniciativas gubernamentales en cualquier parte del mundo, sin contemplar los costos sociales, políticos y económicos que acarrearán para el Estado.

Finalmente, se sugiere continuar adelantando acciones de similar o mayor profundidad, en cualquier interventoría de suministro de alimentación, como una estrategia sostenible para medir el impacto de este tipo de procesos. Sin embargo, esto implicaría un alto costo en cuanto a los recursos que se deben invertir.

**\*Nota de la redacción:** El autor hace referencia al trabajo publicado por **Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia** 58(4):272-282, 2010. 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

Guías para la calidad del agua potable [Sede Web]. Ginebra: OMS; 2006 [acceso 02 de junio de 2007]. Capítulo 7. Aspectos microbiológicos. Disponible en: [http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/dwq/gdwq3\\_es\\_7\\_fig.pdf](http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3_es_7_fig.pdf)  
OPS/OMS. Guía para el establecimiento de sistemas

de vigilancia epidemiológica de enfermedades transmitidas por alimentos (VETA) y la investigación de brotes de toxi-infecciones alimentarias: División de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles, Programa de Salud Pública Veterinaria; 1994.

Decreto 3075 del 23 de diciembre de 1997. Por el cual se reglamenta parcialmente la Ley 09 de 1979 y se dictan

otras disposiciones. Ministerio de Salud. Colombia.

SMVIGILA. Serie histórica de brotes de Enfermedades Transmitidas por Alimentos en el Territorio Nacional notificados al Sistema Nacional de Vigilancia. Año 2000-2009 [acceso 02 de junio de 2010]. Disponible en: [http://www.ins.gov.c?idcategoria=4&pags=2&cadena\\_buscar=SMVIGILA](http://www.ins.gov.c?idcategoria=4&pags=2&cadena_buscar=SMVIGILA)

# “La nuestra es una zona endémica de leishmaniasis, bartonelosis y malaria”



A la izquierda, Lili Peña Silva, Técnica de Enfermería, junto a Rosario Baylón Galán, obstetra.

Introducción a la entrevista a la Lic. Rosario Baylón Galán y a la Técnica de Enfermería Lili Peña Silva, Puesto de Salud de Nueva Esperanza, San Ignacio, región de Cajamarca, Perú.

El audio de la entrevista completa está disponible en [www.siicsalud.com/dato/ensiicas.php/118813](http://www.siicsalud.com/dato/ensiicas.php/118813)



Nueva Esperanza, Perú (*especial para SIIC*)

Parasitosis y enfermedades respiratorias son otros de los trastornos más habituales de esta localidad peruana. Además, persisten dificultades para atender a las embarazadas en el sistema de salud, lo cual aumenta la mortalidad materna.

“Es una zona endémica de leishmaniasis, bartonelosis y malaria”, nos comentan en un alto a su agitada mañana de trabajo, la Licenciada Rosario Baylón Galán, obstetra del Puesto de Salud de Nueva Esperanza de Cajamarca, en Perú, junto con Lili Peña Silva, Técnica de Enfermería, y Rebeca Quispe Villalobos, enfermera de ese centro sanitario



Foto SIIC © (2009)

**Foto 1.** Puesto de Salud de Nueva Esperanza, San Ignacio, región de Cajamarca, Perú. El Puesto de Salud de Nueva Esperanza se encuentra junto a la sencilla carretera que, 20 km al norte luego de cruzar el río Blanco por el puente internacional La Balsa, se continuará en la vecina República de Ecuador. Nueva Esperanza, compuesta por 1 248 personas, se ubica a 1 300 msnm. Esta pequeña comunidad del distrito cajamarquino de San Ignacio, reúne 35 000 habitantes que mayoritariamente trabajan en plantaciones cafeteras o se dedican a la producción de miel. El pueblo y la ciudad de San Ignacio, capital del distrito, están separadas por 30 km, equivalentes a 40 minutos de viaje en condiciones climáticas razonables.



Foto SIIC © (2009)

**Foto 2.** Puesto de Salud de Nueva Esperanza, San Ignacio, región de Cajamarca, Perú. En primera fila, de izquierda a derecha, las profesionales Lili Peña Silva, Rebeca Quispe Villalobos y Rosario Baylón Galán junto a pobladores de Nueva Esperanza. Bartonelosis, malaria y leishmaniasis son las enfermedades infecciosas que predominan en la zona. El dengue no tiene la misma incidencia que las anteriores, aunque es tratado en el Puesto de Salud cuando lo importan los pobladores que regresan desde las zonas selváticas vecinas (región de San Martín, por ejemplo). El distrito de San Ignacio cuenta con 7 médicos, de los cuales 4 son jóvenes SERUM, recién egresados.

ubicado a minutos de la frontera con Ecuador, cerca de la Cordillera del Cóndor.

El panorama sanitario presenta complicaciones en esta población de 1 248 habitantes. “Faltan letrinas, la basura es tirada al aire libre y el agua no es clorada”, describen estas trabajadoras de la salud, al tiempo que relatan algunas de las consecuencias de estas deficiencias: “Hay bastantes casos de parasitosis”. Asimismo, también presentan numerosos afectados de enfermedades respiratorias, especialmente neumonía.

La mortalidad materna es otro problema en la zona. “Las embarazadas acompañan a sus esposos a trabajar en sus chacras, entonces –relata Baylón Galán– surgen infecciones urinarias o comienzan a sangrar por la fuerza que han efectuado. No se atienden por el miedo, por la vergüenza o porque el marido no les da permiso para venir, y terminan en abortos o en la muerte. Ellas se callan, entonces hay que estar detrás. Cuando faltan al control prenatal, hay que ir a buscarlas a sus casas”.

Aún persiste la resistencia de las parturientas a dar a luz en un centro asistencial y prefieren hacerlo en sus casas. “Las primerizas obedecen más y acuden para ser atendidas al puesto de salud. Pero las múltiparas no vienen, ellas dan a luz en sus casas con las parteras. Ese bebé nace en un campo contaminado, no desinfectado, y luego vienen las complicaciones”, añaden.

La entrevista a la Lic. Rosario Baylón Galán y a la Técnica de Enfermería Lili Peña Silva fue realizada por el Prof. Rafael Bernal Castro, en Nueva Esperanza, 6 de julio de 2009.

La Prof. Rosa María Hermitte dirigió el documental de Caminos a los Maestros de la Salud que incluye las entrevistas a los profesionales de Nueva Esperanza, en [www.siicsalud.com/acise\\_viaje/](http://www.siicsalud.com/acise_viaje/)



Foto SIIC © (2009)

**Foto 3.** Mujeres y niños esperan ser atendidos en el Puesto de Salud de Nueva Esperanza, San Ignacio, región de Cajamarca, Perú.

El perfil epidemiológico de la zona se relaciona con la falta de letrinas, la basura diseminada y el agua de consumo corriente sin tratamiento alguno. Estos remediables factores de riesgo sanitario influyen en la proliferación de parasitosis y diversas entidades infecciosas como las infecciones respiratorias agudas (IRA) ocasionadas por el frío de la altura. Es posible anteponerse a las patologías de nuestra América del Sur indigente, sencillamente prevenibles en la medida que los gobiernos sean la expresión de sus pueblos. Las postergaciones económicas y culturales son la base del enriquecimiento de las pequeñas clases sociales que detentan las riquezas naturales latinoamericanas cuyas propiedades, en muchos casos, fueron incluso concedidas por la realeza colonial o como repartijas territoriales que premiaban triunfos de batallas libradas con posterioridad a la presencia de España.

# Satisfacción laboral y *burnout* en trabajos poco cualificados de inmigrantes en España

## *Job satisfaction and burnout in unskilled labour among immigrants in Spain*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

M. Pilar Moreno Jiménez

Profesora Titular, Dpto. Psicología Social, Universidad de Málaga, Málaga, España

Este trabajo\* se centra en el ámbito de la satisfacción laboral, el *burnout* y los factores que afectan a ambos en empleos de baja cualificación y con características laborales precarias, concretamente en inmigrantes. Tomando la definición propuesta por Locke (1976), la satisfacción laboral es un estado emocional positivo o placentero de la percepción subjetiva de las experiencias laborales del sujeto. Las características del propio trabajo y las de cada trabajador condicionarán esa respuesta afectiva. Warr, Cook y Wall (1979) diferencian la satisfacción laboral extrínseca, más centrada en la satisfacción del trabajador con aspectos relativos a la organización del trabajo, y la satisfacción intrínseca que aborda aspectos como el reconocimiento obtenido por el trabajo, la responsabilidad, la promoción, los aspectos relativos al contenido de la tarea, etc. Algunos trabajos previos sobre las diferencias de género en la satisfacción laboral indican mayores niveles de satisfacción en mujeres, aunque otros no verifican estas diferencias.

A nivel más específico, cabe cuestionarse cómo son las características concretas de los puestos de trabajo que ocupa la población inmigrada. Nos interesan características como el control estricto de los empleadores, el ruido, la inmovilidad, las tareas repetitivas, el exceso de horas al día, el trabajo percibido como aburrido y la falta de estabilidad. Además, un factor relevante a considerar para el estudio de la satisfacción laboral es la cantidad de tiempo libre, acerca de lo cual también hay investigaciones que señalan diferencias debidas al género (Sánchez-Herrero, 2008).

Por último, aunque nuestro interés está orientado a la satisfacción laboral, al tratar de analizar este aspecto en los inmigrantes, entre quienes las condiciones de empleo pueden ser adversas, no debemos excluir la evaluación del *burnout*. Salanova y Llorens (2008) definen esta variable como un estado mental, persistente, negativo y relacionado con el trabajo, en individuos normales, que se caracteriza principalmente por agotamiento, malestar, sentimiento de escasa competencia y motivación, lo cual lleva manifestar actitudes disfuncionales en el trabajo. Este síndrome lo componen tres dimensiones: agotamiento; cinismo o indiferencia y actitudes distantes respecto de los objetivos o la utilidad del trabajo, y autoeficacia o tendencia a evaluar el propio trabajo de forma positiva.

Sobre la base de este marco teórico planteamos las siguientes hipótesis: 1) Existen diferencias entre géneros en el nivel de satisfacción laboral, el *burnout* y las características del puesto laboral. 2) Las variables estudiadas correlacionan entre sí. 3) El *burnout* y algunas características del puesto predicen la satisfacción laboral. 4) Los modelos predictivos de la satisfacción laboral son diferentes para hombres y mujeres.

La muestra analizada fue de 250 inmigrantes (que ese encontraban trabajando en el momento de la recolección de datos) procedentes de América Latina (41.3%), Europa del este (26.3%), el Magreb (27.5%) y África subsahariana (4.9%), de los cuales el 48% eran hombres y el 52%, mu-

eres; la media de edad fue de 33.43 años (hombres) y 32.16 años (mujeres).

Los instrumentos utilizados para la recolección de datos fueron la *Overall Job Satisfaction Scale* (Warr, Cook y Wall, 1979) que consta de dos subescalas: satisfacción laboral intrínseca y satisfacción laboral extrínseca; el *Maslach Burnout Inventory-General* (MBI-GS) adaptado por Gil-Monte (2002), y las características del puesto y las condiciones laborales (*ad hoc*).

Los datos muestran que estos trabajadores inmigrantes en empleos no cualificados presentan un nivel formativo medio-alto (estudios secundarios, universitarios, o ambos, 78.4%); buena parte de ellos no están regularizados legalmente (25.9%); realizan turnos nocturnos (casi el 40% de los hombres y el 24% de las mujeres); el 14% de las mujeres no cobran las horas extras que realizan y sólo una parte de estos empleados tiene contrato laboral (35.7% de los hombres y 40.4% de las mujeres).

Respecto a las posibles diferencias entre hombres y mujeres, no se han verificado según el sexo ni en la satisfacción laboral ni en el *burnout*. Los resultados indican diferencias entre los empleos de ambos sexos: el nivel de ruido y el número de horas trabajadas fueron mayores en los hombres. El mayor nivel de ruido se debe al tipo de trabajo que desempeña el colectivo masculino inmigrante en España (sector construcción). Sorprende que la condición legal (tener o no permiso de residencia) no introduce diferencias significativas en la satisfacción laboral. El hecho de no encontrar diferencias en la satisfacción laboral al comparar situaciones distintas puede relacionarse con la indiferencia hacia el trabajo, utilizada como una estrategia del trabajador inmigrante para mantener su satisfacción laboral. Destacan las correlaciones positivas entre *burnout*, cinismo y agotamiento que, además, es mayor en las mujeres. También destacan en las mujeres las correlaciones negativas del agotamiento con la satisfacción laboral.

Cuando nos planteamos si la predicción de la satisfacción podría ser diferente según el sexo, encontramos que una sola variable, la satisfacción con la cantidad de tiempo libre, predice los dos modelos de satisfacción laboral tanto en hombres como en mujeres. Otra variable que indica tres de los modelos predictivos planteados (satisfacción laboral extrínseca en hombres y en mujeres, y satisfacción intrínseca en hombres) es la percepción de estabilidad laboral.



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

\*Nota de la redacción: La autora hace referencia al trabajo publicado por **Revista de Psicología del Trabajo y de las Organizaciones** 26(3):255-265, 2010. 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.

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

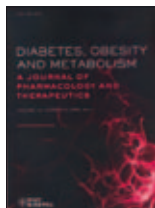
La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América Latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo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

## El tungstato de sodio regula el peso corporal y la ingesta a través de la activación de la vía hipotalámica de la leptina

Marta Amigó-Correig

Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España



Amigó-Correig describe para SIIC su artículo editado en *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13(3):235-242, Mar 2011.

La colección en papel de *Diabetes, Obesity and Metabolism* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007.

Indizada en Ebsco, Embase/Excerpta Medica, Food Science & Technology Abstracts, Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus/Medline, Neurosciences Abstracts, SciSearch, Soybean Abstracts Online 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)

Barcelona, España (especial para SIIC)

La obesidad es ampliamente considerada como una epidemia mundial que agrava otras enfermedades importantes, con la consecuencia general de una reducción de la calidad y de la esperanza de vida.

Una característica destacada de la obesidad humana es la resistencia a la leptina, importante hormona reguladora del metabolismo energético. Esta resistencia podría estar causada por un mal transporte de la hormona a través de la barrera hematoencefálica (dificultando así la llegada a su diana de actuación en el hipotálamo) o a una falla en su señalización en el sistema nervioso central (producida por una desensibilización de su receptor), disminuyendo o anulando así su efecto.

El objetivo del tratamiento de la obesidad es conseguir reducir el consumo de energía y aumentar el gasto energético, básicamente a través de la modificación del estilo de vida, acompañado de tratamientos farmacológicos. El tungstato de sodio se ha descrito en numerosos estudios como un prometedor tratamiento contra la obesidad, gracias a su efecto sobre la ingesta y el gasto energético,<sup>1</sup> la diferenciación adipocitaria y la función mitocondrial,<sup>2</sup> la activación de la termogénesis en el tejido adiposo marrón y la oxidación lipídica en el tejido adiposo blanco de animales obesos,<sup>3,4</sup> la modulación de la expresión génica hipotalámica de los principales neuropéptidos implicados en la regulación de la ingesta,<sup>5</sup> y todo ello sin presentar pruebas de toxicidad u otros efectos adversos.<sup>6-9</sup> Sumado a todos estos efectos, en nuestro estudio demostramos que el tungstato de sodio no sólo es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, llegando así a las zonas susceptibles de su actividad, sino

que además, en neuronas hipotalámicas, activa de forma independiente algunas de las principales proteínas de la vía de la leptina (como JAK2, STAT3 o ERK1/2), superando así las dos principales causas de la resistencia a la leptina, y presentándose como una posible terapia efectiva contra la obesidad.

En nuestro trabajo también demostramos que la administración directa de tungstato de sodio en el sistema nervioso central de animales sanos (mediante técnicas de estereotaxia) disminuye su ingesta y la ganancia de peso corporal de forma inmediata, en la misma magnitud que la leptina. Con esto se consigue demostrar un efecto directo del tungstato de sodio en el sistema nervioso central como mimético de la leptina.

Por tanto, *in vivo*, el tungstato de sodio es capaz de pasar la barrera hematoencefálica, llegar al sistema nervioso central y allí activar la vía de señalización de la leptina en las células neuronales, dando lugar como resultado a la regulación de la ingesta y del peso corporal (componentes principales, entre otros, de la homeostasis energética). Todo ello es, en parte, gracias a la regulación de la expresión de los principales neuropéptidos implicados en estos procesos.

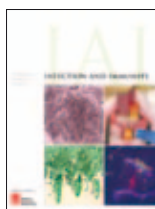
Aun al actuar de forma similar a la leptina, el tungstato de sodio presenta algunas diferencias en su modo de acción. El tungstato de sodio es un inhibidor de las fosfatasa,<sup>10</sup> y eso implica que actúa de forma independiente sobre diferentes fosfatasa simultáneamente. El resultado de ello es un incremento del estado de fosforilación de diferentes proteínas quinasas, por lo que repercute sobre su actividad final. Así pues, la actividad del tungstato de sodio no depende de una cascada de proteínas donde la señalización de una quinasa está subordinada a la acción de la quinasa anterior (este sería el caso de la leptina tras su unión al receptor), sino que su efecto es completamente independiente. Centrándonos en el caso de la obesidad humana, donde existe una resistencia a la leptina, en estos pacientes el tungstato de sodio podría tener efectos muy beneficiosos ya que sería capaz de seguir activando la vía de la leptina por debajo de la primera quinasa, superando así tanto el problema de disponibilidad de la hormona como de desensibilización de su receptor.

En conclusión, aunque sólo han sido descritos algunos de los mecanismos de acción neuronales del tungstato de sodio, sus especiales características hacen de él un candidato prometedor y sugerente para el tratamiento de la obesidad humana como mimético de la leptina.

## La interacción entre bacterias patógenas y leucocitos intrauterinos desencadena diferentes vías de señalización molecular que inducen el trabajo de parto

Guadalupe Estrada-Gutiérrez

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México, México



Estrada-Gutiérrez describe para SIIC su artículo editado en *Infection and Immunity* 78(11):4792-4799, Nov 2010.

La colección en papel de *Infection and Immunity* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1987. Indizada en Agrícola, Biosciences Information Service of Biological Abstracts (Biosis), Current Awareness in Biological Sciences, Index Medicus/Medline, Embase/Excerpta Medica, Science Citation Index 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)

Ciudad de México, México (especial para SIIC)

La importancia de la infección intrauterina como principal inductor del trabajo de parto pretérmino ha sido documentada en diversos trabajos. De esta manera, se sabe que las bacterias patógenas pueden ascender por vía vaginal hasta alcanzar la cavidad uterina, lo que induce una res-

puesta inflamatoria mediada principalmente por las citoquinas proinflamatorias IL-1b, TNF-a e IL-6, por las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP) y por las prostaglandinas que se producen localmente y se encuentran elevadas en secreciones vaginales y líquido amniótico. Esta respuesta provoca el debilitamiento de la estructura que da soporte a las membranas fetales e induce contracciones uterinas, lo que eventualmente desencadena el trabajo de parto antes del término de la gestación.

Este trabajo se diseñó para explorar la respuesta inflamatoria inducida en las membranas fetales por dos bacterias muy diferentes y que han sido frecuentemente relacionadas con parto pretérmino y ruptura prematura de membranas: el estreptococo del grupo B y *Ureaplasma urealyticum*. Lo novedoso del trabajo es que se tomó en cuenta también la participación de los leucocitos que se encuentran en la cavidad intrauterina y que interactúan directamente con las bacterias que infectan esa zona. De esta manera, las bacterias se pusieron primero en contacto con sangre drenada de la placenta y después se obtuvo el plasma en el que se

supone se encontraban los mediadores inflamatorios secretados por los leucocitos presentes. Este plasma libre de células y bacterias se puso después en contacto con explantes de membranas fetales y se midió el efecto sobre la producción de diversos mediadores inflamatorios y sobre la composición de la matriz extracelular que da soporte a estas membranas durante el embarazo.

Los resultados mostraron que ante la presencia de estreptococo del grupo B, los leucocitos intrauterinos secretaron TNF- $\alpha$  al plasma y que este plasma estimuló a las membranas fetales a producir más grandes cantidades de TNF- $\alpha$  y MMP-9. Ya que se sabe que el TNF- $\alpha$  estimula la producción de MMP-9; suponemos que esta metaloproteínasa fue secretada en respuesta al TNF- $\alpha$  presente. Este hallazgo se consideró importante debido a que la MMP-9 es capaz de degradar colágeno, proteína que constituye el soporte principal de las membranas fetales y de cuya integridad depende que no se rompan antes de que el embarazo llegue a término.

Al evaluar el contenido y la ultraestructura del colágeno en las membranas que se pusieron en contacto con el plasma condicionado con estreptococo del grupo B se encontró disminuida y con alteraciones muy evidentes en el arreglo tridimensional, lo que facilitaría la ruptura de las membranas durante un proceso infeccioso por esta bacteria. Debido a que estos efectos se presentaron independientemente de si el estrepto-

coco estaba vivo o muerto, creemos que la respuesta inflamatoria observada se inició por algún componente de la pared bacteriana, como el ácido lipoteicoico o el peptidoglucano.

Por otra parte, los leucocitos estimulados con *U. urealyticum* secretaron IL-1b al plasma, el cual a su vez estimuló a las membranas fetales a secretar más IL-1b y prostaglandina E2, lo cual podría resultar en contracciones uterinas y trabajo de parto. Esta respuesta podría deberse a productos secretados por la bacteria, debido a que no se observan los mismos resultados con *U. urealyticum* no viable.

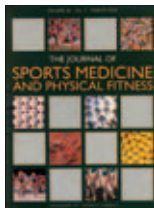
Aunque generalmente se acepta que la presencia de bacterias a nivel intrauterino durante el embarazo induce una respuesta inflamatoria local, que a su vez inicia el trabajo de parto antes del término de la gestación, con este trabajo se muestra que la respuesta montada por los leucocitos locales y por las membranas corioamnióticas es selectiva, es decir que los mediadores inflamatorios que se van a producir dependen de la naturaleza del microorganismo.

Independientemente de si se favorece el debilitamiento de las membranas fetales o las contracciones uterinas, este trabajo demuestra el importante papel de los leucocitos que se encuentran en el microambiente intrauterino, ya que responden de manera diferencial a los agentes infecciosos, favoreciendo de una u otra manera el trabajo de parto.

## Efecto de un programa de estiramientos activos en jugadoras de fútbol de salón de alto rendimiento

Francisco Ayala

Universidad Católica San Antonio de Murcia, Fundación Séneca, Murcia, España



Ayala describe para SIIC su artículo editado en *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 50(4):428-435, Dic 2010.

La colección en papel de *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006.

Indizada en Chemical Abstracts, Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL), Current Contents/Life Sciences, Embase/Excerpta Medica, Medline, Research Alert, Science Citation Index, SciSearch 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/ppselect.htm](http://www.siic.salud.com/lmr/ppselect.htm)

Murcia, España (especial para SIIC)

Los deportistas de alto nivel que practican modalidades que implican actividades de salto, *sprint*, cambios de dirección y sentido con una alta intensidad del ciclo de estiramiento-acortamiento (CEA) podrían ser una interesante población con la cual llevar a cabo un programa para la mejora de la flexibilidad de la musculatura isquiosural. Esto es porque: (a) los músculos poliarticulares, con gran variedad de movimientos funcionales y elevada concentración de fibras musculares rápidas presentan una tendencia al acortamiento, (b) numerosos estudios han documentado que su acortamiento es frecuente en deportistas de modalidades con alta intensidad de CEA y (c) las actividades con una alta demanda del CEA requieren una unidad músculo-tendón que sea lo suficientemente flexible para almacenar y expulsar una gran cantidad de energía elástica que beneficie el rendimiento deportivo y reduzca el riesgo de lesión.

La realización de programas de estiramientos sistemáticos es uno de los medios que mayor eficacia ha demostrado para la mejora de la flexibilidad. Sin embargo, son muy reducidos los estudios que analizan el efecto que, sobre la flexibilidad, tienen los programas de estiramiento destinados a deportistas de alto nivel, y aun menos los estudios que emplean técnicas de estiramiento seguras para la integridad de la columna vertebral. Asimismo, son inéditos los estudios que analizan la evolución de la flexibilidad antes, durante y después de la aplicación de programas de estiramiento empleando diseños metodológicos longitudinales, temporales, ininterrumpidos, de medidas repetidas.

Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio fue determinar el "efecto real" de un programa sistemático de estiramientos activos de ocho semanas de duración sobre la línea base del rango de movimiento pasivo (PROM) de la flexión de cadera en jugadoras de fútbol de salón de alto rendimiento, utilizando para ello un diseño longitudinal, temporal, ininterrumpido, de medidas repetidas.

Dieciocho jugadoras de fútbol de salón de alto nivel finalizaron el estudio. Todas las participantes completaron un proceso de familiarización con la técnica de estiramiento activa y la maniobra exploratoria de la máxima flexión pasiva de cadera medida a través de la prueba unilateral de elevación de la pierna recta (EPR).

Una semana después del protocolo de familiarización, las jugadoras fueron aleatoriamente distribuidas en dos grupos: control (n = 8) y experimental (n = 10). En todas las participantes se evaluó el PROM de la flexión de cadera. Esta sesión de evaluación fue repetida a lo largo de las sucesivas seis semanas, con una frecuencia de una sesión cada dos semanas (fase de línea base). Durante las posteriores ocho semanas, todas las participantes del grupo experimental se reunieron tres veces por semanas para llevar a cabo un programa de estiramientos activos de la musculatura isquiosural de 180 s de duración. Una vez cada dos semanas, los posibles cambios en el PROM de la flexión de cadera fueron evaluados en cada participante para ambos grupos (fase de estiramiento).

Tras la finalización de la fase de estiramiento, en todas las participantes se evaluó el PROM de su flexión de cadera, una vez cada dos semanas (fase de retención de las ganancias) durante un período de 4 semanas. El análisis de la línea base del PROM de la flexión de cadera mostró diferencias positivas y negativas entre sesiones de valoración consecutivas, indicando que el PROM de la flexión de cadera presentó una tendencia irregular, con picos máximos de PROM tanto positivos como negativos. Inmediatamente después de las 8 semanas del programa de estiramientos activos, el grupo experimental presentó un incremento significativo en sus valores de PROM de la flexión de cadera (26%). El grupo control no experimentó variaciones en sus valores de PROM de la flexión de cadera durante esta fase.

Una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en los valores del PROM de flexión de cadera obtenidos tras ocho semanas de estiramientos activos se observó transcurridas cuatro semanas del cese del mismo en el grupo experimental (8%).

La importancia de este estudio reside en el análisis de la evolución de la flexibilidad antes, durante y después de un programa de ocho semanas de estiramientos activos. Los resultados revelan que la tendencia del PROM de la flexión de cadera es irregular. Este conocimiento puede ser muy importante para los profesionales del acondicionamiento físico para entender y planificar apropiadamente el entrenamiento de la flexibilidad y para reducir el número de falsos diagnósticos de normalidad o corteza de la musculatura isquiosural. Así, se recomienda a los profesionales del acondicionamiento físico realizar varias sesiones de valoración del PROM de la flexión de cadera para obtener un diagnóstico válido. Un diagnóstico adecuado permitirá prescribir un programa de mejora de la flexibilidad individualizado, así como mejorar la calidad de la planificación deportiva.

Este estudio también ha demostrado que un programa de estiramientos activos de ocho semanas y frecuencia semanal de tres sesiones es muy efectivo para mejorar el PROM de la flexión de cadera en jugadoras de fútbol de salón. Finalmente, se ha demostrado que el efecto residual de la flexibilidad presenta una duración de al menos dos semanas y no más de cuatro semanas. Por tanto, parece clara la necesidad de realizar estiramientos durante todo el período deportivo, tanto precompetitivo como competitivo.

## Alteraciones genéticas en el gen del receptor de la vitamina D en mujeres con endometriosis y sin ésta

Fabia Lima Vilarino

Faculdade de Medicina do ABC, San Pablo, Brasil



Lima Vilarino describe para SIIC su artículo editado en *Human Immunology* 72(4):359-363, Abr 2011. 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, Scopus y SIIC Data Bases.



[www.siic.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siic.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siic.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siic.com/lmr/ppselecthtm.php)

San Pablo, Brasil (especial para SIIC)

La endometriosis es una enfermedad ginecológica común, dependiente de los estrógenos, que se define como el crecimiento de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Afecta hasta a un 16% de las mujeres en edad reproductiva y a 20%-50% de las mujeres con infertilidad.<sup>1</sup>

Numerosas hipótesis han sido propuestas para explicar la fisiopatología de la enfermedad y recientemente se ha sugerido la etiología autoinmunitaria,<sup>2</sup> sobre la base de las observaciones del incremento de la actividad policlonal de células B, las alteraciones en la función de células B y T, la herencia familiar y reducción de la actividad celular de *natural killers* en las pacientes.<sup>2,3</sup>

La vitamina D está involucrada en la respuesta inmunitaria y la mayor parte de las actividades biológicas de la vitamina D es mediada por un receptor de alta afinidad que actúa como un factor de transcripción activado por el ligando-gen del receptor de vitamina D (VDR), que se encuentra en el cromosoma 12 (12q13 0.11).<sup>4</sup> Las alteraciones genéticas en el gen VDR pueden originar defectos importantes, en particular, en la activación de los genes que afectan la función inmunitaria.<sup>5</sup> La función del gen VDR está influida por varios polimorfismos genéticos vinculados con susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias.<sup>5</sup> Además, se ha informado que la vitamina D aumenta la capacidad de respuesta al estradiol, que se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Por lo tanto, ya que la endometriosis es una enfermedad que depende de los estrógenos, los niveles séricos de vitamina D asociada con polimorfismos en el gen de su receptor pueden aumentar la susceptibilidad a la enfermedad.

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles con 132 mujeres con infertilidad relacionada con la endometriosis, 62 mujeres con infertilidad idiopática y 133 mujeres fértiles como control, sin enfermedades

autoinmunitarias. Se estudiaron polimorfismos de VDR (ApaI, TaqI, FokI y BsmI) por polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP-PCR) y los resultados fueron analizados estadísticamente. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

Los resultados demostraron frecuencias alélicas y genotípicas similares de polimorfismos VDR en los casos y controles, incluso cuando las pacientes fueron estudiadas de acuerdo con la clasificación de la Sociedad Americana de Fertilidad. Cuando se compararon los grupos infértiles con endometriosis y sin ella no hubo diferencias estadísticamente significativas. El análisis de haplotipos mostró que ninguno de los haplotipos del gen VDR se asoció a la infertilidad relacionada con la endometriosis.

Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) son comunes en el genoma humano y a menudo proporcionan evidencia de correlación para la participación de genes específicos en las enfermedades humanas. Un polimorfismo es una variante genética que aparece en al menos 1% de la población. No hay mucha información acerca de cómo los polimorfismos pueden afectar la transcripción del receptor de la vitamina D. Es sabido que el polimorfismo FokI en el exón 2 conduce a un sitio de iniciación de la transcripción alternativa, sustituyendo a una proteína VDR con la adición de tres aminoácidos. Los polimorfismos ApaI, BsmI y TaqI no tienen establecido un papel funcional hasta el momento.<sup>6</sup>

En un trabajo reciente, Faserl y col.<sup>7</sup> identificaron las diferencias observadas en la expresión de proteínas en el suero, lo que podría arrojar luz sobre la fisiopatología de la endometriosis. Los autores encontraron 25 puntos de la proteína con una diferencia significativa en la abundancia entre las mujeres con endometriosis y los controles, incluyendo las proteínas de fase aguda y componentes del complemento. La abundancia de la proteína de unión a la vitamina D fue mayor en todos los grupos de endometriosis en comparación con el grupo control ( $p < 0.02$ ). Los autores concluyeron que la incapacidad para activar la función fagocítica de los macrófagos en mujeres con endometriosis puede permitir que los tejidos del endometrio se implanten en la cavidad peritoneal.

En conclusión, los resultados sugieren que los polimorfismos VDR (ApaI, TaqI, FokI y BsmI) no desempeñan un papel en la patogénesis de la infertilidad idiopática y de la infertilidad relacionada con la endometriosis en las mujeres brasileñas. Sin embargo, no excluye el papel de la vitamina D en la endometriosis. Otras alteraciones genéticas que actúen sobre la vitamina D pueden influir en la enfermedad.

## Epidemiología del paludismo por *Plasmodium malariae* en Venezuela

José Luis Cáceres García

Universidad de Carabobo, Maracay, Venezuela



Cáceres García describe para SIIC su artículo editado en *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* 49(2):303-307, Ago 2009. La colección en papel de *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2010. Indizada en Latindex, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), Bireme, Global Health, Helminthological Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology, Zoological Record y SIIC Data Bases.



[www.siic.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siic.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siic.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siic.com/lmr/ppselecthtm.php)

Maracay, Venezuela (especial para SIIC)

En las estadísticas epidemiológicas que se tienen desde 1936 en Venezuela, cuando fueron creados el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y la Dirección Especial de Malariología, el Programa Control de Malaria ha consolidado el mejor sistema de vigilancia epidemiológica de Salud en el país, manteniendo sus registros en boletines semanales, boletines mensuales y anuarios epidemiológicos. Desde 1995 se cuenta con bases de datos en el programa estadístico Epi Info, lo cual permite el análisis de la situación malárica por unidades territoriales (estados, municipios, parroquias) y variables como: edad, género, especie, clasificación del caso, origen de la infección, origen de diagnóstico, entre otras.

En Venezuela, durante el período 1999-2008, fueron diagnosticados 341 200 casos de malaria, con una fórmula parasitaria de 84.2% correspondiente a *Plasmodium vivax*, 15% a *P. falciparum*, 0.7% de infección

mixtas (*P. vivax* + *P. falciparum*) y 0.1% a *P. malariae*. El sexo masculino fue el más afectado con 215 640 casos (63.2%) y el grupo de 15 a 64 años o población económicamente activa fue el de mayor incidencia, con 237 307 episodios (69.6%), mientras que los menores de 15 años presentaron 28.3% de las infecciones. Los estados con mayor incidencia de la enfermedad en el decenio fueron Bolívar (181 550), Sucre (64 673), Amazonas (67 395), Delta Amacuro (8 494) y Monagas (2 704).

Aunque la incidencia de 368 casos de *P. malariae* en el decenio analizado es insignificante (0.1%), no deja de ser interesante conocer su epidemiología descriptiva. Siempre los diagnósticos de la especie fueron realizados en áreas selváticas y población indígena del estado Amazonas (así lo demuestran los registros del programa nacional antimalárico). En dicho estado se presentaron más casos entre 1995 y 1998 (217 casos), que en el decenio bajo estudio (135), 2002 fue el último año de alta producción de casos de la enfermedad, con 48 episodios. En total, durante los diez años, en 72 localidades de Amazonas se produjeron infecciones por *P. malariae*. Coromoto, en el municipio Atures, fue la de mayor incidencia, con 12 casos. Se podría decir que en los últimos 6 años, en el estado, la transmisión se vio sustancialmente reducida.

En el estado Bolívar, históricamente el de mayor incidencia malárica por *P. vivax*, *P. falciparum* e infecciones mixtas por las dos especies en el país, a partir de 2001, los casos de infección por *P. malariae* presentaron un inusitado repunte, con cifras entre 10 y 48 casos en el quinquenio 2003 a 2007, jamás registradas, lo que muestra una incidencia de 61.4% de la especie en el decenio a nivel nacional. Se menciona además un brote de 26 casos entre 2006 y 2008 (representa 12%) en la localidad de Maturín.

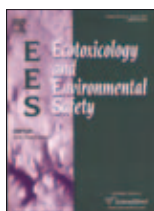
po I, en el municipio Sifontes, territorio donde sus habitantes se dedican en su aspecto económico, primordialmente, a la extracción y comercio de minerales, especialmente oro. De dicha incidencia, el 61,5% de los casos se presentaron en el sexo femenino y en menores de 15 años de edad. Epidemiológicamente se observó que los primeros cuatro casos de infección por esta especie en ese año aparecieron en la semana número ocho y los restantes tuvieron un patrón de ocurrencia cada ocho a diez semanas hasta la número cincuenta. En la normativa del Programa Control de Malaria en el país se establece que el laboratorio central o de referencia nacional para el diagnóstico de

malaria de la Dirección de Salud Ambiental del Ministerio del Poder Popular para la Salud y Protección Social, ubicado en la ciudad de Maracay, sede de dicha Dirección, mensualmente debe recibir de los 24 Servicios de Endemias Rurales o sus equivalentes en todo el país 100% de las láminas positivas y 10% de sus láminas negativas, escogidas de forma aleatoria. Esto no sucedió con los resultados para *P. malariae* durante el quinquenio de mayor producción en el estado Bolívar; por lo tanto, no se pudieron corroborar los diagnósticos realizados. Se puede concluir que la búsqueda de casos por dicha infección por un grupo de investigadores en el estado influyó en el aumento de la incidencia en el período.

## Sensibilidad diferencial al cadmio en *Hyaella curvispina* (Amphipoda) e implicancia en estudios de ecotoxicidad

María Eugenia García

Universidad Nacional de Luján, Luján, Argentina



García describe para SIIC su artículo editado en *Ecotoxicology and Environmental Safety* 73(5):771-778, Jul 2010.

La colección en papel de *Ecotoxicology and Environmental Safety* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en MEDLINE 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)

Luján, Argentina (especial para SIIC)

Muchas actividades humanas como la industria, la minería o la agricultura descargan al medio ambiente numerosas sustancias que resultan perjudiciales para los organismos y para el ser humano. Entre las sustancias nocivas están los metales pesados, con tiempos de vida media prolongados y efectos tóxicos sobre los seres vivos.

Para las evaluaciones de toxicidad son muy difundidos los ensayos de laboratorio que se deben realizar según rigurosos criterios establecidos en protocolos estandarizados, en su mayoría de Canadá, Europa o los Estados Unidos (ASTM, 1995; EPS, 1985; NWRI, 1992), los que son universalmente aceptados. La mayoría de estos protocolos recomiendan la utilización de tóxicos de referencia adecuados y determinadas especies que son de probada sensibilidad, pero muchas de ellas representativas del hemisferio norte, por lo que se hace necesario adecuar los protocolos a las especies locales.

Entre los bioensayos ecotoxicológicos protocolizados (DFO, 1992; USEPA, 1991), están muy difundidos los ensayos con el anfípodo *Hyaella azteca*, especie no hallada en la Argentina. Atendiendo a la necesidad de incorporar especies nativas en evaluaciones ecotoxicológicas de ecosistemas acuáticos regionales, para este estudio se seleccionó el anfípodo *Hyaella curvispina*, representativo de las comunidades zoobentónicas y epipélicas de los cuerpos de agua de Suramérica austral, que en los últimos años se ha incorporado en bioensayos de laboratorio pero para el cual existe poca información, tanto de aspectos biológicos como toxicológicos.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto tóxico del cadmio (un metal pesado utilizado como tóxico referente pero que además es habitualmente registrado en cuerpos de agua periurbanos de la Argentina) sobre tres edades de *H. curvispina* y seleccionar la edad más apropiada y

el tiempo de exposición adecuado para su recomendación en evaluaciones ecotoxicológicas regionales.

Los anfípodos se recolectaron en dos cuerpos de agua relativamente prístinos. En el laboratorio, fueron acondicionados para su mantenimiento en bandejas plásticas con agua y plantas acuáticas del lugar de origen. Se seleccionaron y aislaron en aclimatación durante 7 días para su uso posterior en ensayos: 1) neonatos (animales de 7 a 20 días de nacidos) obtenidos por incubación de hembras ovígeras aisladas, 2) juveniles (individuos de entre 3 y 5 mm de longitud) y 3) machos adultos (individuos de entre 5.5 y 10 mm de longitud). Se realizaron ensayos de laboratorio en condiciones estáticas a temperatura y fotoperíodo controlado, y se utilizó como medio de dilución agua reconstituida (APHA, 1998) moderadamente dura (MHW). La extensión de los ensayos fue de 14 días para los juveniles y adultos, y de 4 días para los neonatos. El rango de concentraciones de cadmio ensayadas fue de entre 0.625 y 100 µg Cd<sup>2+</sup>/l. En cada ensayo todos los tratamientos se realizaron por cuadruplicado: cada réplica se compuso de 150 ml de agua y 5 anfípodos; además se incluyó un trozo de tela (tul) a fin de proveer sustrato a los animales. Se contabilizó número de animales vivos y muertos de cada réplica a 2, 4, 7, 10 y 14 días de exposición en juveniles y adultos, y a 1, 2, 3 y 4 días en neonatos. Las concentraciones letales (CL50) fueron calculadas con el método Probit (TOXSTAT-EPA, 1996) utilizando los valores efectivos de concentración y el total de repeticiones para cada edad.

Los resultados indicaron que las tres edades son sumamente sensibles al cadmio, especialmente los neonatos, que demostraron un valor de concentración letal (CL-50 96 h µg Cd<sup>2+</sup>/l = 1.71 ± 0.78-2.82), similar al nivel guía para protección de vida acuática (entre 0.2 y 4 µg Cd<sup>2+</sup>/l según la dureza del agua) establecida en la legislación de Argentina (Ley N° 24.051, 1991). La sensibilidad relativa de las edades resultó: neonatos > adultos > juveniles. El tiempo final de ensayo recomendable a utilizar es de 2 días para neonatos, 4 para adultos y 7 para juveniles; coincidentemente resultó menor el tiempo final de evaluación cuando mayor fue la sensibilidad de la edad.

Sobre la base de la información toxicológica obtenida para el Cd<sup>2+</sup> en matriz acuosa para una especie autóctona, nuestra recomendación es incorporar *Hyaella curvispina* (especialmente los juveniles) como especie prueba, y el cadmio como tóxico referente en las evaluaciones ecotoxicológicas de los ecosistemas acuáticos regionales.



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.

## Trombosis venosa profunda bilateral extensa asociada con tuberculosis



**Supriya Sarkar**

MBBS; MD, Nil Ratan Sircar Medical College, Calcuta, India

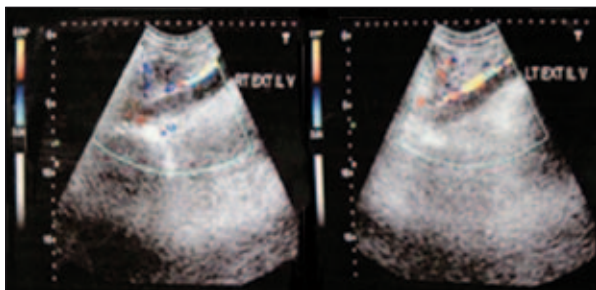
### Introducción

El derrame pleural tuberculoso secundario a una reacción de hipersensibilidad a las proteínas tuberculosas suele evolucionar sin complicaciones. La tuberculosis pleural (TBC-PLE), así como la tuberculosis pulmonar (TBC-PUL), no se asocian en general con complicaciones hematológicas. Existen pocos informes de complicaciones hematológicas sistémicas, como la coagulación intravascular diseminada (CID)<sup>1</sup> y la trombosis venosa profunda (TVP),<sup>2</sup> en asociación con la TBC-PUL. Sin embargo, estas complicaciones no se han descrito para la TBC-PLE. Describimos dos casos de TVP bilateral extensa de miembros inferiores en pacientes con tuberculosis, uno con compromiso pleural y otro con afección del parénquima pulmonar, que sucedieron durante el tratamiento antituberculoso diario con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

### Caso 1

Un paciente de sexo masculino, de 26 años, se presenta a la consulta con hallazgos clínicos y radiológicos de derrame pleural izquierdo. El enfermo se encontraba en atención ambulatoria y no refería antecedentes de adicciones o de otras enfermedades clínicas o quirúrgicas pasadas o presentes. El líquido pleural obtenido por aspiración era de color amarillo, exudativo, con un 95% de linfocitos, niveles elevados de adenosina desaminasa (ADA, 72 U/l), tinción negativa para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y resultados negativos del cultivo para micobacterias. El esputo para BAAR fue negativo y la prueba de Mantoux con 5 unidades Todd (PPD) se asoció con induraciones de 18 x 12 mm con formación de flictenas. En la tomografía computarizada de tórax se observó un derrame pleural izquierdo sin lesiones en el parénquima pulmonar. La broncoscopia con fibra óptica fue normal. Se diagnosticó TBC-PLE y se inició tratamiento antituberculoso con 300 mg de isoniazida, 600 mg de rifampicina, 2 000 mg de pirazinamida y 1 200 mg de etambutol.

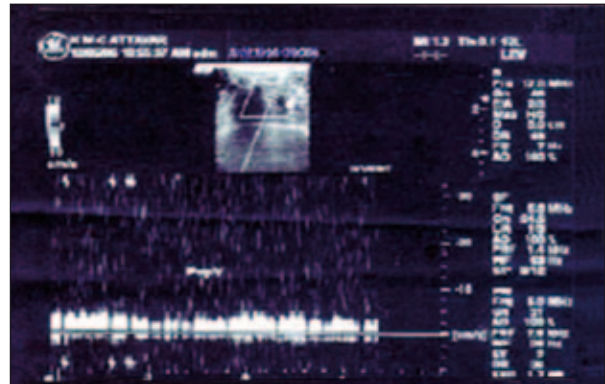
El paciente toleró bien el tratamiento, con mejoría clínica y seguimiento ambulatorio. En el día 18 de tratamiento comenzó con dolor abrupto de ambos miembros inferiores desde la región inguinal, asociado con edema de ambas extremidades. En una ecografía Doppler se observó trombosis subaguda extensa con compromiso continuo del sistema venoso profundo de ambos miembros inferiores hasta las venas ilíacas externas (Figura 1).



**Figura 1.** Ecografía Doppler color del muslo en la que se observa el compromiso de ambas venas ilíacas externas con trombosis subaguda extensa.

Participó en la investigación: Saha K, Nil Ratan Sircar Medical College, Calcuta, India

En los análisis posteriores se verificaron resultados normales en las pruebas antigénicas para las proteínas C (115%) y S (72%), así como en el tiempo de sangrado y de coagulación, pero los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) estaban elevados, con descenso de la concentración de antitrombina III. El paciente se trató con 80 mg diarios de enoxaparina junto con medidas de sostén; luego se cambió el tratamiento a warfarina, con una dosis inicial de 5 mg. Se retiró la rifampicina de la terapia antituberculosa. La repetición de la ecografía Doppler después de 3 meses de tratamiento anticoagulante demostró ausencia de trombosis con variaciones normales de las fases del flujo en relación con la inspiración e incremento con la compresión distal (Figura 2).



**Figura 2.** Ecografía Doppler color del Caso 1, durante el seguimiento, que muestra la desaparición de la trombosis de la vena poplítea.

### Caso 2

Un paciente de sexo masculino de 26 años se interna por presentar esputo positivo para BAAR y un infiltrado en la región apical derecha de la placa de tórax. Se diagnosticó como un caso bacilífero de TBC-PUL y se inició tratamiento diario con 300 mg de isoniazida, 450 mg de rifampicina, 1 500 mg de pirazinamida y 800 mg de etambutol. Se mantuvo como paciente ambulatorio, sin ningún otro factor de riesgo para TVP. En la segunda semana de tratamiento, manifestó dolor en ambos miembros inferiores que se inició en la región inguinal, en asociación con edema. Fue internado para su evaluación y en el día 21 de tratamiento describió dolor torácico de inicio súbito y disnea, con una frecuencia cardíaca de 120 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 36 ciclos/minuto y presión arterial de 60/40 mm Hg. Se diagnosticó tromboembolismo de pulmón. Recibió tratamiento con 80 mg diarios de enoxaparina junto con medidas de sostén; se cambió la terapia a warfarina (dosis inicial de 5 mg) con interrupción de la rifampicina. En la tomografía computarizada de tórax se describió una opacidad subpleural triangular típica, con base hacia la pleura.

La ecografía Doppler demostró una extensa trombosis de ambos miembros inferiores que se extendía hasta las venas ilíacas externas en ambos lados y hasta la vena ilíaca interna en la extremidad inferior derecha. Se descartó la probabilidad de carcinoma oculto, alteraciones de la coagulación o masas intraabdominales. El paciente se recuperó en forma completa y los resultados del seguimiento con ecografía Doppler fueron normales.

## ■ Discusión

Una de las secuelas más frecuentes de la TBC-PLE es el engrosamiento residual de la serosa pleural, que tiene lugar en hasta el 50% de los pacientes con pleuritis tuberculosa.<sup>3</sup> Sin embargo, las complicaciones sistémicas, como las alteraciones vasculares y hematológicas, son poco comunes en la TBC-PUL y lo son aun menos en la TBC-PLE. Sólo en escasos informes se ha ilustrado la asociación entre TBC-PUL y CID. Kaminskaia Go y colaboradores<sup>1</sup> demostraron cambios sutiles en las propiedades reológicas hemáticas y en el sistema de hemostasia de los pacientes con TBC-PUL que incluían edema, rápida depleción, menor resistencia y mayor agregación de los eritrocitos, e incremento del hematocrito con recuento eritrocitario normal. Estos autores verificaron un incremento del tiempo parcial de tromboplastina activada y del tiempo de trombina; una reducción en los valores del índice de protrombina y de la actividad de la antitrombina III; niveles normales o disminuidos de fibrinógeno a pesar del incremento en otros reactantes de fase aguda; y la aparición de altas concentraciones plasmáticas de fibrinógeno bloqueado.<sup>1</sup> El análisis de estos resultados motivó que los autores consideraran esos cambios como un signo de un síndrome de CID latente. Esta hipótesis fue avalada clínicamente por una incidencia de CID de 3.2%, con una mortalidad de 63% en los casos de tuberculosis confirmada por cultivo.<sup>4</sup> Se dispone de informes aislados de CID asociada con el tratamiento antituberculoso, probablemente con la rifampicina.<sup>5</sup> En otros estudios se ha demostrado también una posible asociación entre la TVP y el uso de rifampicina con un riesgo relativo de 4.74 en pacientes tratados con esquemas que incluían rifampicina.<sup>6</sup> Si bien no se contraindica el uso de rifampicina en los pacientes en riesgo, estos enfermos deben ser controlados.

Se ha postulado también que la asociación entre la inflamación y los cambios en la hemostasia descritos en la TBC-PUL podría provocar un estado de hipercoagulabilidad con predisposición a la TVP. Se demostró trombocitosis reactiva, elevación de los niveles plasmáticos de PDF, del activador tisular del plasminógeno y sus inhibidores y menor concentración de antitrombina III en la TBC-PUL activa, que se profundizan durante las primeras dos semanas y se resuelven después de un mes de tratamiento antituberculoso.<sup>7</sup> El riesgo de TVP aumenta con el incremento de la gravedad de la TBC-PUL.<sup>7</sup> Se ha mencionado en la bibliografía una elevada frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos y de deficiencia de proteína S en los pacientes con tuberculosis.<sup>8</sup>

En ambos casos presentados se descartó la presencia de neoplasias malignas subyacentes, masas intraabdominales que provocaran obstrucción al flujo venoso y causas congénitas de hipercoagulabilidad. La aparición de TVP en la tercera semana de una TBC-PLE con derrame que mejoró clínica y radiológicamente (a diferencia de los hallazgos de G. Bozoky y colaboradores<sup>7</sup>) sugiere una etiología de la trombosis diferente de la tuberculosis. La resolución de la TVP con el retiro de la rifampicina del esquema de tratamiento podría indicar que este fármaco fue la causa del episodio. Estos dos casos destacan la potencial gravedad de este fenómeno poco descrito que podría asociarse con el tratamiento antituberculoso. Hacemos énfasis en la necesidad de una mayor conciencia acerca de la TVP en los pacientes con tuberculosis, lo cual podría mejorar el pronóstico de estos casos.

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

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

1. Kaminskaia GO, Serebrianaia BA, Martynova EV, Mishin VI. Intravascular coagulation as a typical concomitant of acute pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk* 3:42-6 1997.  
3. Barbas CS, Cukier Z, Gogna A, Pradhan GR, Sinha RS, Gupta B. Tuberculosis presenting as deep vein thrombosis. *Postgrad Med J* 75:104-106, 1999.  
A, De Carvalho CR, Barbas Filho JV, Light RW. The

relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. *Chest* 100(5):1264-1267, 1991.  
4. Wang JY, Hsueh PR, Lee LN, Liaw YS, Shau WY, Yang PC et al. Mycobacterium tuberculosis inducing disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 93:729-34, 2005.  
5. Ip M, Cheng KP, Cheung WC. Disseminated intravascular coagulopathy associated with rifampicin.

*Tubercle* 72:291-3, 1991.

6. White NW. Venous thrombosis and rifampicin. *Lancet* 2:434-435, 1989.  
7. Bozoky G, Ruby E, Goher I. Hematologic abnormalities in pulmonary tuberculosis. *Orv Hetil* 138:1053-6, 1997.  
8. Suarez Ortega S, Artilles Vizcaino J, Balda Aguirre I. Tuberculosis as risk factor for venous thrombosis. *An Med Interna* 10:398-400, 1993.

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).

### Obesidad y anovulación

Tanto el sobrepeso como la obesidad tienen efectos deletéreos sobre la frecuencia de ovulación en las mujeres, y se observa un aumento exponencial en las tasas de anovulación a medida que se incrementa el peso [*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95(5):2107-2112].

### Sarcoidosis

Dado que la sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa y los corticoides presentan efectos antiinflamatorios, el fármaco de elección es la prednisona (20 a 40 mg para el esquema inicial). Está demostrado que las dosis superiores a 40 mg diarios de prednisona carecen de mejores resultados terapéuticos. La droga de segunda línea es el metotrexato [*Respiratory Medicine* 104(5):717-723].

### Enfermedad coronaria

Se llevó a cabo un estudio con 24 años de seguimiento en 88 000 mujeres que demostró que aquellas que consumían más de 2 bebidas azucaradas/día tenían un riesgo de padecer enfermedad coronaria 35% mayor que las consumidoras esporádicas [*Diabetes Care* 33(11):2477-2483].

### Sofocos climatéricos

Durante la menopausia se estrecharía la zona termoneutral; así, un aumento mínimo de la temperatura corporal puede resultar en una respuesta de pérdida de calor. Esto podría ser consecuencia de la disminución de los estrógenos circulantes, con reducción del nivel de endorfinas hipotalámicas y mayor secreción de serotonina y noradrenalina [*Maturitas* 66(2):131-134].

### Vacuna triple bacteriana

De acuerdo con informes internacionales, la vacuna que tiene más informes de reacciones adversas es la triple bacteriana, ya que aproximadamente 1 de cada 50 000 dosis puede desencadenar una reacción adversa importante [*Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* 41(1):16-23].

### Leucemia linfocítica crónica

La incidencia de la leucemia linfocítica crónica es de 2 a 4 casos por cada 100 000 habitantes en el mundo occidental, y constituye la forma de leucemia más frecuente entre los mayores de 70 años, con una incidencia mayor de 20 casos por cada 100 000 habitantes [*Journal of Clinical Oncology* 28(10):1756-1765].

## El compromiso del paciente en el lavado de manos de los profesionales de la salud

*Journal of Hospital Infection* 77(4):299-303, Abr 2011



Ginebra, Suiza

Las infecciones asociadas con la atención de la salud (IAAS) representan un problema importante, aunque prevenible, para los sistemas de salud. Involucrar a los pacientes en el problema y alentarlos a preguntar a los profesionales de la salud por el lavado de sus manos antes de examinarlos podría ser una de las intervenciones más útiles en la prevención de las IAAS.

Se calcula que la prevalencia mundial de las IAAS es de 1 400 000 casos. Este tipo de infecciones constituyen un motivo de preocupación en muchas especialidades, particularmente en cirugía y cuidados intensivos. El lavado de manos es la principal medida de prevención. Sin embargo, el nivel de cumplimiento de esta medida por parte de los profesionales de la salud varía entre un 5% y un 81%.

En 2004, en varios hospitales del Reino Unido se puso en marcha una campaña con el objetivo de reducir las IAAS mediante la provisión de envases de alcohol en gel en el lugar de atención. Además, se alentó a los pacientes a involucrarse en el lavado de manos. Tres años después se llevó a cabo un estudio de viabilidad para explorar el papel potencial que juegan los pacientes y sus familias en la mejoría de la higiene de las manos. Para el estudio se realizaron encuestas al público general, a pacientes internados y a profesionales de la salud a fin de determinar si estaban de acuerdo con que un mayor nivel de participación por parte de los pacientes contribuiría a mejorar la higiene de las manos y a reducir las IAAS. El estudio incluyó 530 miembros del público general, 222 pacientes internados, 254 profesionales de la salud y los coordinadores de la campaña iniciada en 2004.

Según los resultados, alrededor del 50% de los encuestados del público general respondieron que no les preguntarían a los

profesionales de la salud por el lavado de sus manos, fundamentalmente porque dan por sentado que ya se las han lavado. Sin embargo, al formularles la misma pregunta pero planteando el caso en que se disponga de alcohol en gel en el lugar de atención, un mayor porcentaje respondió que sí les preguntarían.

Por su parte, la mayoría de los pacientes internados (94%) respondieron que no habían preguntado a los profesionales de la salud si habían lavado sus manos antes de atenderlos. El 53% no lo hicieron porque asumieron que los profesionales de la salud ya se habían lavado las manos, el 43% declararon que los profesionales de la salud deberían saber mantener la higiene de sus manos, y un porcentaje menor refirió que no quería que los profesionales de la salud pensarán que estaban cuestionando su habilidad profesional. Asimismo, el 85% respondió que se sentirían más confortables si tuvieran alcohol en gel a su disposición; de hecho, el 83% lo usarían para ellos mismos, el 53% les pedirían a quienes los visitan que lo usen y el 14% se lo pedirían a los profesionales de la salud.

La mayor parte de los profesionales de la salud entrevistados (71%) dijeron que las IAAS se reducirían en mayor o menor medida si los pacientes les preguntaran por el lavado de sus manos antes de atenderlos. Sin embargo, el 25% declaró que tenían que esto pudiera crear tensión entre ellos y sus pacientes.

Por otra parte, al considerar la eficacia potencial de distintas intervenciones destinadas a mejorar la higiene de las manos, tanto los pacientes como los profesionales de la salud declararon que los elementos más significativos son alentar a los pacientes a preguntar por el lavado de manos a quienes los atienden y proveer alcohol en gel en los lugares de atención.

El logro del éxito en el lavado de manos requiere un enfoque multimodal que incluye cambios en el sistema, tales como provisión sistemática de alcohol en gel en los lugares de atención, educación de los profesionales de la salud, vigilancia del desempeño, recordatorios en los lugares de trabajo y un cambio en la cultura a nivel organizacional. La participación de los pacientes sería el siguiente paso para mantener la mejoría en la higiene de las manos.

En síntesis, el estudio sugiere que el lavado de manos no tiene el nivel de cumplimiento y aceptación entre los profesionales de la salud que debería tener y que, si bien la conducta ha cambiado desde el inicio de la campaña, aún hay mucho por

\* 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/listamrev.htm](http://www.siic.salud.com/lmr/listamrev.htm)

\*\*\* 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)

hacer en cuanto al cambio en la percepción y actitud por parte de los profesionales de la salud. A su vez, se sugiere que los pacientes deberían recibir un envase con alcohol en gel al ser ingresados al hospital, junto con la información detallada referente a su uso correcto, y que se los debería alentar a preguntar a los profesionales de la salud sobre el lavado de sus manos. Estas intervenciones contribuirían a disminuir la incidencia de las IAAS.

Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/123236

## Imágenes abdominales en niños abusados

Pediatric Radiology, Nov 2010



Atenas, Grecia

Debería considerarse el abuso físico como diagnóstico diferencial en todos los niños pequeños que presentan síntomas abdominales agudos.

El objetivo más importante de todos los profesionales de la salud es reconocer e informar el abuso en su primer episodio para proteger a los niños de abuso reiterado y potencial homicidio. El objetivo de este estudio fue hacer una revisión de las diferencias entre trauma abdominal accidental y no accidental.

Las lesiones abdominales en niños abusados son menos frecuentes que las lesiones musculoesqueléticas y craneoencefálicas; sin embargo, tienen altas tasas de morbilidad. En todos los casos de trauma, sin importar la etiología, los radiólogos son los responsables para la documentación y evaluación de las lesiones. Cualquier patrón de daño abdominal podría observarse como consecuencia de un abuso físico, y a su vez ninguno es específico de abuso. Sin embargo, se debe mantener un alto índice de sospecha en caso de lesión pancreática, de víscera hueca o de otros órganos sólidos, especialmente en las siguientes situaciones: cuando existe una demora en la consulta, antecedentes de traumatismos en niños o familiares, niños pequeños, malnutridos, equimosis en niños que no deambulan, una explicación poco creíble del relato o incongruencia entre relato y la condición psicomotora del niño. El estudio de imágenes de elección es la tomografía computarizada con con-

traste intravenoso en todos los casos de sospecha de abuso por daño abdominal. La ecografía abdominal debería ser considerada el primer estudio de imágenes en los niños abusados con baja probabilidad de daño abdominal e incluso para su seguimiento. La seriada gastrointestinal se puede reservar para los casos de sospecha de hematomas murales en los casos de ecografía o tomografía computarizada no definitivos.

De todas las lesiones por abuso, las que comprometen la región toracocervical constituyen el 0.5% al 9%. La verdadera prevalencia de las lesiones abdominales por abuso está probablemente subestimada y es difícil de establecer por varias razones. La tasa de mortalidad en niños con estas lesiones abdominales está entre 30% y 53%, probablemente debido a la presentación y diagnóstico tardíos; constituye la segunda causa de muerte después del traumatismo craneal.

Los tres sitios más comunes de abuso físico son: hígado, vísceras huecas (principalmente duodeno, yeyuno) y páncreas. Estos comparten ciertas características: están relativamente fijados en el epigastrio y no están cubiertos por las costillas, especialmente en los más pequeños.

Las lesiones intestinales, como la perforación intestinal, son mucho más comunes en casos de abuso que en accidentes. Otras lesiones descritas habitualmente son: hematomas duodenales y yeyunales, perforación y contusión de intestino delgado, estenosis postraumáticas.

Todo daño pancreático debe ser sospecha de abuso. La hemorragia suprarrenal también se describió seguida al abuso. Las lesiones urogenitales son relativamente infrecuentes.

Se demostró la ascitis quilosa en niños sacudidos, la cual se asocia normalmente con otras manifestaciones típicas de abuso.

Siempre la prioridad en niños abusados es la estabilización y reanimación. Luego, es importante realizar una documentación detallada de daños asociada con una historia completa, examen físico completo, fotografías de alta calidad e imágenes.

Las indicaciones de tomografía computarizada incluyen hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de daño abdominal: hematuria, dolor o equimosis abdominal, distensión abdominal, ausencia de ruidos intestinales, vómitos, disminución del hematocrito, deposiciones o aspiración nasofaríngeas sanguinolentas. Otras indicaciones adicionales: inestabilidad hemodinámica e impresión clínica de daño significativo.

Se recomienda, con el objeto de detectar daño abdominal oculto, la pesquisa de transaminasas séricas, amilasa sérica y análisis de orina para detectar hematuria.

Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/120058

## Rédito diagnóstico de la citología en la tiroiditis de Hashimoto

Indian Journal of Pathology & Microbiology  
53(3):476-479, Jul 2010

Pondicherry, India

La tiroiditis linfocitaria crónica, también denominada tiroiditis de Hashimoto, constituye la causa más frecuente de hipotiroidismo en aquellas áreas que se caracterizan por una ingesta adecuada de yodo. La prevalencia se ha estimado en 1% al 4% de la población, con predominio en las mujeres. En general, esta enfermedad se manifiesta con agrandamiento difuso de la glándula tiroidea o bien con la aparición de nódulos. Estas alteraciones morfológicas se acompañan de un hipotiroidismo de instalación gradual.

La punción con aspiración con aguja fina (PAAF) representa un método de elección para el diagnóstico, con una precisión cercana al 92%. Entre los hallazgos citológicos característicos de la tiroiditis de Hashimoto se mencionan las células de Hurthle y la infiltración de los folículos con linfocitos y células plasmáticas. No obstante, se señala que, en un porcentaje de los casos, la presencia de hiperplasia o abundante contenido coloidal puede asociarse con un menor rédito diagnóstico. Asimismo, es posible confundir las células foliculares con agrandamiento y agrupamiento nuclear con los elementos celulares neoplásicos del carcinoma papilar. Por lo tanto, se postula la necesidad de identificar parámetros de la evaluación citológica asociados con un incremento de la sensibilidad de la PAAF como método diagnóstico.

En este contexto, los autores presentan los resultados de un estudio de casos (tiroiditis de Hashimoto,  $n = 50$ , incluidos 42 enfermos hipotiroideos, 5 sujetos eutiroideos y 3 pacientes hipertiroideos) y controles (bocio coloide,  $n = 50$ ), en el cual se compararon los resultados de los extendidos obtenidos por PAAF. Mediante microscopía óptica con campo de gran aumento se determinó el recuento diferencial de eosinófilos y neutrófilos presentes en cada preparado, con cálculo del cociente entre ambos tipos celulares.

Se destaca que los extendidos correspondientes a pacientes con tiroiditis de Hashimoto se caracterizaron por un cociente entre los recuentos de eosinófilos y neutrófilos significativamente mayor que el obtenido de sujetos con bocio coloide ( $p = 0.001$ ).

Los expertos mencionan que esta infiltración por eosinófilos se describió en los agregados linfocitarios, por lo cual no podía atribuirse a contaminación de la muestra con restos hemáticos. Se postula que estos infiltrados eosinófilos en la tiroidea se asocian con la tiroiditis de Hashimoto, en coincidencia con estudios previos efectuados en animales con tiroiditis autoinmunitaria inducida.

Se destaca la importancia del diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto, debido a que estos enfermos evolucionan con hipotiroidismo, con la consecuente necesidad de tratamiento crónico con levotiroxina. Además, los investigadores recuerdan que esta afección se asocia con un mayor riesgo de linfoma extraganglionar marginal de linfocitos B. Por otra parte, la prevalencia de carcinoma en los individuos con tiroiditis de Hashimoto es variable y oscila entre el 0.5% y el 23.7% en distintas series de casos.

Se señala que, mientras que la prevalencia de la tiroiditis inducida por yodo ha aumentado en forma progresiva, se describe la presencia de cambios en el perfil histológico que caracteriza la tiroiditis linfocítica crónica. Entre estas modificaciones, se hace hincapié en la infiltración eosinófila de la tiroides, la cual parece asociarse de manera significativa con la tiroiditis de Hashimoto. Se propone la realización de estudios con una mayor cantidad de participantes para optimizar la comprensión del significado de esta infiltración de la glándula tiroides en los pacientes afectados.

Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/insic.php/118359](http://www.sicisalud.com/dato/insic.php/118359)

## Diagnóstico diferencial de las pleuresías con derrame

Journal of Microbiology, Immunology and Infection  
 44(2):88-94, Abr 2011



Kaohsiung, Taiwán

Habitualmente, establecer el diagnóstico diferencial entre la pleuresía tuberculosa (PTB) y los derrames pleurales que acompañan al cáncer de pulmón es dificultoso a partir de los métodos de laboratorio comunes. Los autores señalan que existen numerosas causas de derrame pleural y que el diagnóstico diferencial entre las diferentes etiologías muchas veces resulta difícil.

Alcanzar rápidamente el diagnóstico etiológico de las pleuresías con derrame mejora el pronóstico de los pacientes al permitir implementar un tratamiento adecuado. El diagnóstico de la PTB no es sencillo debido a la inespecificidad de los síntomas clínicos que la acompañan y la baja eficiencia de los métodos tradicionales de diagnóstico. La detección de bacilos ácido-alcohol resistentes en el examen directo del líquido pleural o la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en los cultivos permite

confirmar el diagnóstico de PTB. Sin embargo, la rentabilidad de los exámenes microbiológicos del líquido pleural es baja. Además, el cultivo suele demorarse varias semanas, por lo que la decisión terapéutica suele tomarse en forma empírica antes de los resultados definitivos. La sensibilidad del cultivo del líquido pleural, de los hallazgos de la histopatología y del cultivo de los materiales obtenidos por la biopsia de la serosa pleural alcanza al 23%, 55% y 63%, respectivamente. La realización de la coloración de Ziehl-Neelsen en el líquido pleural es rápida y sencilla pero su sensibilidad es muy baja y da resultados negativos en pacientes en quienes luego se confirma el diagnóstico de PTB.

Sin embargo, la prevalencia de TB en un área determinada guarda una estrecha relación con el valor predictivo de los métodos de diagnóstico de laboratorio. En este sentido, a mayor prevalencia de la enfermedad, el valor predictivo positivo se incrementa.

Un trabajo publicado recientemente demostró el incremento en la sensibilidad diagnóstica de la determinación de niveles de adenosín desaminasa (ADA) en el líquido pleural asociada con la celularidad del líquido (relación linfocitos:neutrófilos). Más recientemente, diversos trabajos han demostrado el valor diagnóstico de las determinaciones de ADA e interferón gamma (IFN-gamma) en el líquido pleural para el diagnóstico de la PTB. En el presente trabajo, los autores analizan la utilidad de la determinación de los niveles de ADA e IFN-gamma en el líquido pleural para el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades clínicas, en un área de Taiwán con una elevada prevalencia de TB.

El estudio incluyó 24 pacientes con PTB y 42 pacientes con pleuresías neoplásicas que presentaban derrames pleurales exudativos con un estudio citológico con predominio de linfocitos. La media de los niveles de ADA e IFN-gamma en el líquido pleural fue significativamente más elevada en los pacientes con PTB en comparación con las pleuresías neoplásicas ( $p < 0.001$ ). Para el diagnóstico diferencial de ambos tipos de derrames, la sensibilidad de los niveles de ADA en comparación con los de IFN-gamma fue de 70.8% vs. 91.7%, en tanto que la especificidad fue de 95.2% vs. 97.6%, el valor predictivo positivo fue de 89.5% vs. 96.7% y el valor predictivo negativo de 85.1% vs. 95.3%. La determinación de los niveles de IFN-gamma muestra precisión para el diagnóstico de PTB, pero el dosaje de la ADA resulta más fácil de llevar a efecto, tiene menor costo y los resultados pueden estar rápidamente disponibles. Los autores concluyen sugiriendo la incorporación de ambas técnicas (ADA e IFN-gamma) en la evaluación inicial de los pacientes con derrames pleurales y para el diagnóstico diferencial entre las distintas etiologías, tuberculosa o neoplásica.

Información adicional en  
[www.sicisalud.com/dato/insic.php/123772](http://www.sicisalud.com/dato/insic.php/123772)



## Conceptos y cifras

### Osteoporosis

El ranelato de estroncio es un fármaco con capacidad de estimular la formación ósea e inhibir la resorción, con lo cual aumenta la densidad mineral ósea en los casos de osteoporosis posmenopáusia y mejora la microarquitectura sin reducir la mineralización ósea [Drugs & Aging 27(9):771-773].

### Dronedarona

La dronedarona es un agente antiarrítmico novedoso, útil para el tratamiento de la fibrilación y el aleteo auricular, ya que permite regular tanto el ritmo como la frecuencia cardíaca [European Heart Journal 31(14):1717-1721].

### Pérdida de masa ósea

Con el paso de los años, la pérdida de masa ósea es de aproximadamente 0.3% a 0.5% por año en la población general a partir de los 35 años, y de 2% a 5% en las mujeres durante los 4 a 6 años posteriores a la menopausia, fenómeno que luego se estabiliza [Revista Argentina de Osteología 9(1):6-44].

### Pamidronato

Para prevenir una potencial prolongación del intervalo QT secundaria a la administración de pamidronato intravenoso en niños, deben controlarse exhaustivamente los factores de riesgo para QT prolongado, y medir el intervalo QTc antes de la infusión y después de ésta [Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 95(8):3768-3770].

### Tromboembolismo venoso

El tromboembolismo venoso es una complicación frecuente durante el período posoperatorio, en la cual influyen ciertos factores como la estasis venosa, el daño endotelial y los estados de hipercoagulabilidad [Journal of the American Academy of Physician Assistants (JAAPA) 23(6):27-35].

### Acinetobacter baumannii

La mortalidad atribuible a *Acinetobacter baumannii* a nivel intrahospitalario es del 8% al 23% y en cuidados intensivos alcanza el 10% al 43%. Los tratamientos específicos basados en monodrogas incluyen: el sulbactam, los carbapenémicos, los aminoglucósidos, las polimixinas, la tigeciclina y las tetraciclinas [Clinical Infectious Diseases 51(1):79-84].

### Infarto de miocardio

Tras un infarto de miocardio, la contractilidad del músculo cardíaco disminuye, con alteración aguda en la función de bomba cardíaca. El gasto cardíaco inicialmente se mantiene por activación simpática, con mayor contractilidad de los miocitos que no han sido afectadas por el infarto. Posteriormente, los ventrículos se dilatan y se produce la remodelación [Circulation Research 107(6):800-809].

## Incidencia de reacción de Jarisch-Herxheimer en el tratamiento de la sífilis

Clinical Infectious Diseases 51(8):976-979, Oct 2010

Taipei, Taiwán

De acuerdo con los resultados de un modelo de análisis multivariado, la reacción de Jarisch-Herxheimer (RJH) en los pacientes con sífilis que reciben penicilina es menos frecuente en aquellos que han recibido previamente este antibiótico en otro episodio de la enfermedad.

La sífilis se considera un problema mundial de salud pública, con una incidencia global anual superior a los 12 millones de casos. A pesar de la reducción de la cantidad de nuevos episodios a partir de la utilización de antibióticos, se ha descrito un reciente aumento de la incidencia de la enfermedad en sus formas primaria y secundaria desde principios del siglo XXI. Esta reaparición de la sífilis se considera una variable de importancia en el contexto de la epidemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con el cual *Treponema pallidum* comparte los mecanismos de transmisión y adquisición.

La terapia de elección en las etapas iniciales de la sífilis es una monodosis de penicilina G benzatínica, mientras que la forma latente tardía y la de duración indeterminada se tratan con tres dosis del medicamento administradas de manera semanal. Entre los efectos adversos se describe la RJH, que consiste en el inicio abrupto de fiebre, escalofríos, mialgias, taquicardia, vasodilatación, rubicundez e hipotensión.

Los autores presentan los resultados de un análisis prospectivo de la incidencia de la RJH y de los factores de riesgo vinculados con su presentación en una cohorte de sujetos con sífilis que recibieron tratamiento con penicilina. En el caso de los sujetos coinfectados por el VIH, la decisión de administrar ya sea una o bien tres dosis de penicilina benzatínica se fundamentó en la decisión del médico tratante.

Según los expertos, se obtuvieron datos acerca de 240 pacientes VIH positivos y otros 115 sujetos sin coinfección por este virus. El 10.8% de los participantes VIH positivos presentaba sífilis recurrente dentro del primer año de tratamiento. Se destaca que la incidencia global de la RJH fue de 31.5%, con una mediana de aparición de 4 h después de la administración del medicamento. Si bien la cantidad de casos fue más elevada entre los sujetos VIH positivos, la diferencia no alcanzó niveles de significación estadística ( $p = 0.088$ ). Por medio de la aplicación de modelos de análisis multivariado con regresión logística se verificó que tanto los títulos elevados de reagentes plasmáticos rápidos (RPR) como el estadio temprano de la enfermedad se asociaban de forma independiente con un mayor riesgo de RJH ( $p = 0.012$  y  $p < 0.001$ , en el mismo orden). Por el contrario, el antecedente de

un tratamiento previo con penicilina para un episodio de sífilis se vinculó con una reducción del riesgo de la RJH ( $p = 0.007$ ).

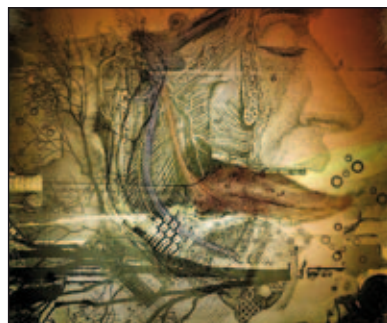
Se especula que este efecto adverso es la consecuencia de la liberación de lipoproteínas, citoquinas e inmunocomplejos. Por otra parte, se presume que las reacciones de hipersensibilidad forman parte de la patogenia de esta reacción, en virtud de que la magnitud de la RJH es similar en sujetos con diferentes estadios de la infección por *T. pallidum*, incluso en aquellas formas clínicas como la sífilis tardía latente, en la cual la cantidad de espiroquetas es menor que en la enfermedad temprana. Si bien en la mayor parte de los casos la RJH es leve y se autolimita, los investigadores recuerdan que las manifestaciones clínicas inducen temor en los pacientes afectados y pueden asociarse con una menor tasa de continuidad del tratamiento.

De este modo, tanto los estadios tempranos de la enfermedad como la presencia de títulos elevados de RPR se correlacionan con un mayor riesgo de RJH, mientras que el antecedente de una terapia previa con penicilina disminuye la posibilidad de este efecto adverso.

Información adicional en  
www.siic.salud.com/dato/insiic.php/119752

## Utilidad de la descontaminación digestiva u orofaríngea selectiva en UCI

Lancet Infectious Diseases 11(5):372-380, May 2011



Breda, Países Bajos

El uso de la descontaminación selectiva del tracto digestivo (DSTD) y de la descontaminación orofaríngea selectiva (DOS) en unidades de cuidados intensivos (UCI) reduce las tasas de colonización del tracto respiratorio por microorganismos altamente resistentes (MOAR), por lo que su uso está justificado.

Las infecciones respiratorias adquiridas en la UCI han sido asociadas con altas tasas de morbilidad y mortalidad y con un incremento de los costos en salud, sobre todo cuando son causadas por microorganismos resistentes. La utilización de regímenes antibióticos profilácticos tales como la DSTD y la DOS han logrado reducir la incidencia de infecciones respiratorias, aunque se postula que estos regímenes podrían incrementar la selección de patógenos resistentes.

Tanto la DSTD como la DOS han demostrado mejorar la supervivencia y reducir la incidencia de bacteriemia en pacientes con tasas bajas de resistencia a antibióticos. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia de estas intervenciones en la prevención de la bacteriemia y de la colonización del tracto respiratorio por MOAR adquiridos en la UCI.

Se trató de un estudio abierto, aleatorizado, controlado, con grupos cruzados. Los pacientes elegibles para el ensayo fueron todos aquellos ingresados a la UCI en los que se calculaba una duración de la ventilación mecánica de más de 48 horas de duración o una estadía de más de 72 horas. Los participantes fueron divididos aleatoriamente en tres grupos de tratamiento. El primer grupo recibió DSTD, es decir 4 días de cefotaxima intravenosa más la aplicación tópica de tobramicina, colistina y anfotericina B en la orofaringe y el estómago. El segundo grupo recibió DOS, que consistió en la aplicación tópica de los mismos antibióticos mencionados sólo en la orofaringe y sin indicaciones específicas en cuanto a la antibioticoterapia sistémica. El último grupo recibió la terapia estándar.

De acuerdo con los resultados del estudio, se registró una mayor frecuencia de bacteriemia adquirida en la UCI en los pacientes que recibieron terapia estándar en comparación con aquellos tratados con DSTD y DOS, y ésta fue más frecuente en el grupo tratado con DOS que en el tratado con DSTD. Asimismo, la candidemia adquirida en la UCI fue más común en el grupo de la terapia estándar y en el de la DOS que en el grupo que recibió DSTD. La presencia de bacteriemia adquirida en la UCI causada por MOAR tuvo una frecuencia 59% menor en el grupo tratado con DSTD que en el de la terapia estándar, y 63% menor en el primer grupo que en el que recibió DOS. Por su parte, luego de tres días de estadía en la UCI, el 15% de los cultivos de aspirados endotraqueales que pertenecían a los pacientes sometidos a terapia estándar presentaban colonización del tracto respiratorio por MOAR, en comparación con un 10% de los tratados con DOS y un 9% de los que recibieron DSTD.

Por lo tanto, el estudio demuestra que el uso de DSTD en UCI con tasas bajas de resistencia antibiótica se asocia con una reducción de la bacteriemia adquirida y de la colonización del tracto respiratorio por MOAR cuando se la compara con la terapia estándar. A su vez, la DOS redujo las tasas de colonización del tracto respiratorio con este tipo de microorganismos en comparación con la terapia estándar pero no produjo cambios en la tasa de bacteriemia por MOAR.

La selección de microorganismos resistentes constituye una amenaza importante asociada con los regímenes de antibioticoterapia profiláctica mencionados. Sin embargo, los resultados del estudio su-



## Conceptos y cifras

### Transmisión neuromuscular

La miastenia *gravis*, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y la neuromiotonía son trastornos autoinmunes de la transmisión neuromuscular cuya evolución mejoró considerablemente gracias a la identificación de los mecanismos etiopatogénicos y a la creación de nuevos agentes inmunomoduladores [*European Journal of Neurology* 17(7):893-902].

### Células madre cardíacas

Las células madre cardíacas presentan todas las propiedades que caracterizan a las células progenitoras, ya que se renuevan a sí mismas, inducen líneas celulares clonales y son pluripotenciales en modelos *in vivo* e *in vitro* [*Circulation Research* 107(2):305-315].

### Otitis media aguda

La otitis media aguda es la causa más frecuente de indicación de antibióticos en los Estados Unidos, ya que la mayoría de los niños afectados reciben este tratamiento antimicrobiano [*New England Journal of Medicine* 364(2):105-115].

### Enfermedad cardiovascular

La calcificación arterial es un factor de riesgo de infarto de miocardio y muerte de causa cardíaca. Es una de las principales complicaciones de la enfermedad cardiovascular [*Circulation Research* 107(4):466-475].

### Vacunas contra rotavirus

Un estudio reciente estimó la rentabilidad de los programas de vacunación contra rotavirus en países de ingresos medios y bajos de África, América, el este del Mediterráneo, Europa, el sudeste de Asia y del oeste del Pacífico. Se informó un ahorro anual de 188 millones de dólares en gastos de tratamiento y de 243 millones en gastos sociales [*Pediatric Drugs* 12(4):235-256].

### Neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica es una enfermedad inflamatoria desmielinizante rara que afecta predominantemente al nervio óptico y a la médula espinal. Esta entidad ha sido asociada con los anticuerpos anti-acuaporina 4 que se encuentran en hasta el 85% de los pacientes, mientras que son muy raros de hallar en aquellos que sufren esclerosis múltiple [*Archives of Neurology* 67(8):1012-1015].

### Fenómeno de Koch

Este fenómeno, descrito por Robert Koch hace 100 años, es una respuesta de hipersensibilidad retardada ante la reinfección de un animal previamente infectado por el bacilo tuberculoso, con reacción inflamatoria local y necrosis [*Journal of Experimental Medicine* 207(8):1609-1616].

gieren lo contrario: la DSTD fue asociada con un 48% de reducción en la tasa de bacteriemia por MOAR, y ambas intervenciones consiguieron reducir la colonización adquirida del tracto respiratorio por estos microorganismos en un 32% para la DOS y en un 38% para la DSTD.

En síntesis, los beneficios obtenidos con ambas intervenciones tanto en las tasas de bacteriemia como en las de colonización del tracto respiratorio por MOAR justifican su uso extendido en ámbitos con tasas bajas de resistencia antibiótica. Sin embargo, son necesarios futuros estudios para evaluar los efectos a largo plazo en la generación de resistencia y la utilidad de la DSTD y de la DOS en ámbitos que presentan tasas más altas de resistencia.

Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/123233](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/123233)

### Diagnóstico de cánceres en pacientes con síndromes paraneoplásicos

*European Journal of Neurology* 18(1):19-27, Ene 2011

Turín, Italia

Los síndromes paraneoplásicos (SPN) son trastornos infrecuentes que aparecen en el contexto de diversos tumores y que no están relacionados directamente con la neoplasia, las metástasis, las infecciones, los factores nutricionales o el tratamiento antitumoral. En 2006, el grupo de trabajo de la *European Federation of Neurological Societies* (EFNS *Task Force*) estableció recomendaciones específicas en este sentido.

Los anticuerpos (anti-Hu, anti-Ma2, anti-VGKC, anti-GABA<sub>B</sub>R, anti-GAD, anti-Yo, anti-VGCC, anti-Ri y anti-NMDAR, entre otros) y las características clínicas del SPN son importantes para determinar la naturaleza del posible tumor. Debido a que la mayoría de los SPN no se relaciona en forma específica con un determinado anticuerpo, el rastreo simultáneo de una batería de ellos puede ser de gran ayuda diagnóstica.

El cáncer de pulmón de células pequeñas es uno de los tumores que con mayor frecuencia ocasiona SPN (1% al 3% de los casos). Otras neoplasias incluyen los timomas, los cánceres de ovario y de mama, los tumores testiculares y la enfermedad de Hodgkin. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton, la encefalitis límbica paraneoplásica, la neuropatía sensitiva subaguda, la neuropatía autonómica subaguda, la degeneración cerebelosa paraneoplásica, la miastenia gravis, el mioclono paraneoplásico, la retinopatía paraneoplásica y la hiperexcitabilidad nerviosa periférica son los SPN más comunes.

En el transcurso del año posterior al diagnóstico del síndrome miasténico de Lambert-Eaton se diagnostica un cáncer de pulmón de células pequeñas en el 96% de los casos. La tomografía computarizada

(TC) de tórax se asocia con una sensibilidad diagnóstica del 80% al 85%. La tomografía computarizada con emisión de positrones y fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) puede mejorar el rendimiento diagnóstico.

En el caso de los timomas, la TC y la FDG-PET representan los procedimientos diagnósticos de elección. La TC se asocia con una sensibilidad del 75% al 88% pero con una especificidad más baja, del 42% al 81%. La distinción entre los timomas, la hiperplasia del timo (que puede asociarse con miastenia precoz) y el carcinoma del timo es uno de los principales problemas. La FDG-PET es útil para hacer la distinción.

La mamografía revela cáncer de mama o compromiso ganglionar en el 83% de las pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica y anticuerpos anti-Yo. La resonancia magnética nuclear y la FDG-PET son otros procedimientos de ayuda diagnóstica.

El rastreo de los tumores de ovario depende de la sospecha diagnóstica, en función de los anticuerpos presentes: anti-Yo, anti-Ri y anti-anfifisina en los carcinomas y anti-NMDAR en los teratomas. La ecografía transvaginal, la TC y la resonancia magnética nuclear de pelvis y abdomen son estudios de rutina. Cuando el rastreo es negativo y la enfermedad neurológica empeora, la extirpación profiláctica de los ovarios en las mujeres posmenopáusicas puede ser un abordaje razonable. La ecografía de la región testicular detecta alrededor del 72% de los tumores testiculares; el paso siguiente es la TC de la región pelviana.

El rastreo de los tumores en los pacientes con un posible SPN pero sin anticuerpos es más complicado. El primer paso consiste en la aplicación de los métodos convencionales y, cuando no se obtienen resultados, en la FDG-PET de cuerpo entero.

La frecuencia de tumores malignos en la dermatomiositis es del 20% al 25%; en estos enfermos no se ha descrito un SPN particular; los tumores más frecuentes incluyen los de ovarios, pulmón, páncreas, estómago, linfomas y cáncer colorrectal. Todos los enfermos deberían ser sometidos a TC de tórax y abdomen. En las mujeres también debe efectuarse ultrasonografía de la región pelviana y mamografía. En todos los pacientes de más de 50 años es recomendable la colonoscopia.

Como se mencionó, la búsqueda de un panel de anticuerpos y no de anticuerpos individuales puede ser más útil y acortar el tiempo hasta el diagnóstico. Sin embargo, si bien la presencia de determinados anticuerpos orienta fuertemente hacia ciertos tumores, su ausencia no es excluyente, ya que la sensibilidad es baja a moderada. Las recomendaciones vigentes establecen que los pacientes deben ser evaluados nuevamente cada 6 meses hasta los 4 años, concluye el grupo de expertos de la EFNS.

Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/120516](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/120516)

Remita su carta a [expertos.siic@siicsalud.com](mailto:expertos.siic@siicsalud.com). El estilo de redacción puede consultarse en [www.siicsalud.com/instrucciones\\_sic\\_web.html](http://www.siicsalud.com/instrucciones_sic_web.html)

## Interacción en la enseñanza médica

*Sr. Editor:*

Le escribo para compartir mis consideraciones acerca del trabajo *La Enseñanza Médica se Favorece con la Interacción entre Alumno y Profesor*.<sup>1</sup>

Es interesante observar varios puntos trascendentes en el análisis del proceso enseñanza-aprendizaje en un caso tan especial como el nuestro, en el que el alumno es a la vez un colega y un adulto con capacidad de análisis y reflexión. Alerta sobre la importancia de crear un clima de respeto, sobre la utilización de las preguntas que conduzcan al pensamiento crítico y acerca del uso del lenguaje adecuado para estimular la discusión y la retroalimentación con el alumno. Finalmente, coincido en que la capacidad de transmitir los conocimientos hace a la diferencia entre un experto y un docente.

**Ricardo Piegaro**

Director de Capacitación  
Secretaría de Salud de Chubut  
Rawson, Chubut, Argentina

1. Medicina para y por Residentes 1(2):7, abril 2010

## Programa ACisE, Fundación SIIC

*Sr. Presidente:*

Para este Departamento es una satisfacción haber recibido la invitación a participar de la Fundación SIIC, que usted preside, en el marco del programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE), dirigido a centros asistenciales y educativos públicos de América Latina.

En ese sentido, me comunico con usted para gestionar la incorporación, sin cargo, de nuestro Hospital a los programas ACisE para profesionales de la salud y ACisE para residentes, concurrentes y becarios (ACisERA), como también a la Red Científica Iberoamericana (RedCIbe), para la difusión y libre circulación de informes y novedades biomédicas.

Sin otro motivo lo saluda cordialmente,

**Dr. Gustavo Carestia**

Jefe Departamento de Docencia e Investigación  
Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero  
Bahía Blanca, Argentina

## Zoonosis parasitarias por consumo de pescados en seres humanos

*Sr. Editor:*

Existen diversos parásitos transmitidos por el consumo de peces de agua dulce y marinos que pueden producir diferentes afecciones en los seres humanos, denominadas enfermedades parasitarias zoonóticas de origen íctico.

El hombre las adquiere al comer pescado crudo o insuficientemente cocido. Tradicionalmente, estas patologías eran sólo frecuentes en los países donde la dieta se basaba en este tipo de alimentos. En los últimos años, la importancia del consumo de pescado en forma de cebiche, sushi, tsashimi, ahumado en frío, entre otras, incorporado como nuevos hábitos gastronómicos en nuestro país, así como la posibilidad de viajes a otras regiones en las cuales estas enfermedades son frecuentes, nos debe llevar a presumir estas afecciones ante la presencia de un determinado cuadro clínico en personas con los antecedentes epidemiológicos citados. Nuestro país además, presenta un crecimiento de la pesca deportiva en la zona patagónica desde hace ya unos años que, asociado con el consumo no controlado de algunas de esas presas, ha generado la aparición de un número mayor de casos de difilobotriosis en los seres humanos, tal como se ha informado en varios trabajos. La presencia de *Diphyllobothrium* sp produce manifestaciones gastrointestinales inespecíficas (dispepsia, alteraciones en la motilidad intestinal, etc.) y extraintestinales (erupciones cutáneas, anemia megaloblástica, etc.). Los primeros casos detectados en nuestro hospital nos permitieron adquirir nuevos conocimientos sobre el diagnóstico de laboratorio y el tratamiento.

Los estudios nacionales realizados por equipos multidisciplinarios referidos a esta parasitosis, como también otros trabajos que mencionan nuevas patologías zoonóticas parasitarias como la anisakiasis, son de suma utilidad para el abordaje de estas enfermedades en la medicina humana. Con respecto a la entidad mencionada, también relacionada con el consumo de pescado crudo, la presencia de diversos síntomas y signos como urticaria, abdomen agudo, reflujo gastroesofágico, etc. nos ha orientado a su diagnóstico. Esta parasitosis, al igual que la gnatostomiasis, genera una mirada expectante en el ámbito médico. Actualmente, la incidencia de anisakiasis se ha incrementado en países europeos como España, donde se ha tornado un gran problema sanitario, dado el alto consumo de pescados y otros frutos de mar no congelados suficientemente. En nuestra experiencia, hemos detectado un caso de anisakiasis humana autóctono en estos últimos años como resultado de un trabajo interdisciplinario en red.

La presencia de estas patologías emergentes debería ser incorporada a los temas de enseñanza en las carreras de grado, para que de esta forma dejen de integrar la lista de enfermedades exóticas o ligadas solamente a viajeros a áreas endémicas.

**Juan Carlos Abuin**

Médico  
Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

## Osteoporosis inducidas por corticoides

*Sr. Editor:*

Me parece muy interesante el artículo *La osteoporosis inducida por corticoides no es correctamente tratada ni diagnosticada*,<sup>1</sup> ya que como médicos debemos tener siempre en cuenta que la osteoporosis inducida por el tratamiento con glucocorticoides por más de 6 meses es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria, independientemente de la enfermedad tratada, el sexo y la edad. Uno de cada tres pacientes presenta fracturas osteoporóticas al año de tratamiento, por lo que a todo enfermo medicado con glucocorticoides debe efectuársele densitometría ósea. Algunos autores recomiendan establecer un valor umbral en el puntaje T más bajo del habitual, con el fin de adoptar medidas preventivas y terapéuticas de forma más temprana.

**Romina Zanin**

Residente en Clínica Médica  
Hospital Central de Formosa  
Formosa, Argentina

1. [www.siicsalud.com/dato/insic.php/107608](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/107608)

## El estigma en la esquizofrenia

*Sr. Editor:*

El artículo publicado en Salud(i)Ciencia 18(1), *La relación entre el estigma y los síntomas positivos y de malestar emocional en la esquizofrenia* es muy interesante, ya que nos recuerda no sólo la importancia de los preconceptos de la población sana respecto de las personas con esquizofrenia u otra enfermedad mental, sino también cómo puede generarse un círculo vicioso con los preconceptos de estos pacientes para con el resto de la sociedad. La perpetuación de este círculo vicioso se relaciona directamente con la falta de educación y conocimiento. La enfermedad mental está rodeada de mitos y, muchas veces, es ignorada. A nivel de salud pública, así como se implementan campañas para desmitificar afecciones, como la infección por el VIH o la tuberculosis, debieran hacerse otras para desmitificar también las enfermedades mentales. Esto ayudaría a integrar a los afectados en actividades laborales y sociales, favoreciendo así el desarrollo de una sociedad más tolerante e inclusiva. Recientemente se respalda la tendencia a eliminar las internaciones psiquiátricas crónicas, que muchas veces obedecen a criterios sociales más que médicos; esto será difícil de alcanzar, aun con los avances en el tratamiento farmacológico surgidos en los últimos años, si no se logran además avances en el terreno social.

**Elizabeth Sarnacki**

Especialista en Clínica Médica  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina



## 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.sicci.com/](http://www.sicci.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 SIIIC: *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 *Descriptores 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 presentan 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 *Descriptores 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, contacté con Soporte Editorial ([www.sicci.com/main/expertos\\_inquietudes.php?idi=Cas](http://www.sicci.com/main/expertos_inquietudes.php?idi=Cas))

**Las reproducciones en blanco y negro serán sin cargo.**

#### 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.sicci.com/inst-castellano/etica.htm](http://www.sicci.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 con 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.sicci.com/inst-castellano/etica.htm](http://www.sicci.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.sicci.com/inst-castellano/conflicto-deintereses.htm](http://www.sicci.com/inst-castellano/conflicto-deintereses.htm)

#### 18. Formulario para la presentación del artículo

\* Para acceder al formulario ingrese a [www.sicci.com/formcas.doc](http://www.sicci.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.sicci@sicci.com](mailto:expertos.sicci@sicci.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 del 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.sicci.com/inst-castellano/certificaciondeautoriah.htm](http://www.sicci.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.sicci.com/inst-castellano/certificaciondeautoriah.htm](http://www.sicci.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.sicci.com/](http://www.sicci.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 2 500 a 3 000 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"

### 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 informes. 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 casuística 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 "subject", 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 Editorial ([expertos.sic@siicsalud.com](mailto:expertos.sic@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 incluídos dentro dos limites de extensão.

#### 2. Idioma

O trabalho estará escrito em espanhol ou em português.

#### 3. Autores

Inclua os dados completos do autor principal e seu título acadêmico, assim como a função e o lugar onde trabalha. Se contar com co-autores, por favor, inclua também os respectivos dados completos.

Limite de autores: para os Artigos Originais serão aceitos até 6 autores.

#### 4. Carta de apresentação

Os artigos devem ser remetidos com uma carta de apresentação que deve estar assinada pelos autores.

As cartas devem ser endereçadas a:

Prof. Rosa María Hermitte

Diretora do Programa de Educação Médica Continuada (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. Traduza o resumo e o título do trabalho ao idioma inglês. Isto vai permitir difundir 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 trabalho.

#### 9. Palavras-chaves e siglas

Inclua pelo menos 5 (cinco) palavras-chaves de seu trabalho, em espanhol ou português e inglês, para facilitar sua posterior classificação. Estas palavras-chaves devem ser apresentadas de acordo com Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH).

...  
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.sic@siicsalud.com](mailto:expertos.sic@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 Spanish by SIIC and edited both in Spanish and in English.

Authors who are unsure of proper English usage should have their manuscripts checked by someone proficiency in the English language.

Manuscripts might be rejected on the basis of poor English or lack of conformity to accepted standards of style.

If your native language is other than English you can include, if you wish, another version of your work in your native language. It would then be published in three languages.

#### 3. 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 Continuada (PEMC-SIIC)

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

#### 5. Abstract

Articles should be accompanied by an abstract written in English.

The abstract should consist of one paragraph of about 200 words. Have in mind that the abstract is of particular value to editors and users of computer-based literature. Provide a word count for the abstract.

If your native language is other than English you may include an abstract written in your vernacular language.

#### 6. Running title (Optional)

Mention in no more than 10 words the main subject of your article.

#### 7. Specialties (Optional)

Mention the main specialty and other specialties related to your manuscript.

#### 8. Essence (Optional)

Provide, in no more than three lines, the essence or succinct conclusion of your article.

#### 9. Key words and abbreviations

Provide up to 5 (five) key words under which the paper should be indexed. Key words should be written according to Medical Subject Headings (MeSH).

Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Alphabetical list of abbreviations. Authors should provide an alphabetical list of the non-standard abbreviations used and the term they stand for.

#### 10. References

....

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 [expertos.sic@siicsalud.com](mailto:expertos.sic@siicsalud.com) or call to telephone number (0054 11) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Habusa renteatritl tasdampe

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



**XX Congreso Argentino de Dolor**

Buenos Aires, Argentina  
12 al 14 de octubre de 2011  
secretaria@aedolor.org.ar  
www.aedolor.org.ar/congreso\_dolor\_2011  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11617012



**14th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI™)**

París, Francia  
17 al 20 de noviembre de 2011  
cogi@congressmed.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11118111



**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.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11216009



**The 4th International Conference on FIXED Combination, in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes**

París, Francia  
1 al 4 de diciembre de 2011  
fixed2011@fixedcombination.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11118112



**19th Colloquium Cochrane**

Madrid, España  
19 al 22 de octubre de 2011  
cochrane@cochrane.es  
www.cochrane.es  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11126000



**ISOPT 2011 – International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics**

Viena, Austria  
1 al 4 de diciembre de 2011  
isopt@isopt.net  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11203015



**V Jornadas Nacionales de Diabetes**

San Juan, Argentina  
27 al 29 de octubre de 2011  
sad@diabetes.org.ar  
www.diabetes.org.ar/eventos\_sad.php  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11627116



**Innovations in Cardiovascular Interventions (ICI 2011)**

Tel Aviv, Israel  
4 al 6 de diciembre de 2011  
secretariat@icimeeting.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11309020



**7th International Meeting on Intensive Cardiac Care**

Tel Aviv, Israel  
30 de octubre al 1 de noviembre de 2011  
conventions@isas.co.il  
www.isas.co.il  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10531106



**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.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11118000



**Congreso Internacional de Clínica Medica - Medicina Interna**

Buenos Aires, Argentina  
1 al 4 de noviembre de 2011  
smiba@fibertel.com.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11624008



**Up Close and Personalized, International Congress on Personalized Medicine**

Florenca, Italia  
2 al 5 de febrero de 2012  
ilanab@paragonconventions.com  
www.paragon-conventions.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11119000



**3er Congreso de Enfermedades Endemoepidémicas del Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz**

Buenos Aires, Argentina  
9 al 11 de noviembre de 2011  
muniz\_direccion@buenosaires.gov.ar  
www.congresomuniz-2011.com.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11411007



**The 2nd International Meeting on Cardiac Problems in Pregnancy**

Berlín, Alemania  
17 al 20 de mayo de 2012  
secretariat@cppcongress.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11118114



**IX Congreso de Protozoología y Enfermedades Parasitarias**

Mar del Plata, Argentina  
10 al 12 de noviembre de 2011  
secretaria-sap@protozoologia.org.ar  
www.protozoologia.org.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11603000

## Ironías de la higiene

Fragmento de Reconstrucción de Hispanoamérica, Manuel Ugarte, Editorial Coyoacán, Buenos Aires, 1961

«...La legislación, como la medicina, sólo se hizo presente hasta ahora a raíz del daño consumado, en vez de adelantarse a las causas que lo determinan.

Conviene poner fin al estado rudimentario que nos hace acudir con empíricos emplastos para remedar los males que crea la mala organización.

La higiene no consiste solamente en desinfectar la vivienda y en instalar salas de baño. Hay una higiene social y espiritual que



alcanza a las costumbres, a las remuneraciones, a las leyes, a la estructura del estado, del cual debe ser barrido el abuso, la explotación, la miseria, la podredumbre moral. En todas las situaciones, un tratamiento preventivo ha de hacer posible la dignidad del hombre, punto de partida de su apego al terruño y de su inquietud por la dignidad nacional. Y esto, al margen de toda chafalonía electoralera.»

Manuel Ugarte (1878-1951): Escritor y político argentino. A temprana edad adhirió al Partido Socialista, al que renuncia en 1913 luego de enfrentar las posturas probritánicas y antilatinoamericanas de sus principales dirigentes, encabezados por Juan B. Justo. Ugarte formó parte de los círculos literarios y periodísticos de Buenos Aires, su ciudad natal. Representó a la República

Argentina como embajador ante México (1946-1948), Nicaragua (1949) y Cuba (1950).

El Dr. Alberto Guerberof –integrante del Comité de Redacción de SIIC hasta su fallecimiento en junio de 2008– opinaba acerca de Manuel Ugarte: "... integra la Generación del 900 junto a figuras de excepción como José Vasconcelos, Manuel Gálvez, Leopoldo Lugones, Rubén Darío,

Gabriela Mistral, Rufino Blanco Bombona. Ugarte sintetizó mejor que ningún otro uno de los rasgos esenciales de aquella generación: el redescubrimiento de la unidad de Iberoamérica, apenas conquistada la primera Independencia, frustrada por las intrigas de las grandes potencias y la europeización de las clases dirigentes locales." (mirandoalrur.blogia.com).

## El "dulce lazo del himeneo" alcanzó a las hermanitas del Italiano

Fragmento de Mi paso por la medicina, Nicolás Repetto, Buenos Aires, Santiago Rueda, Editor, 1955

"Cuando el hospital Italiano funcionaba en su viejo y primitivo edificio de la calle Bolívar, esquina Caseros, utilizaba los servicios de las Hermanas de Caridad y disponía de una pequeña capilla católica. Esto no era del agrado ni respondía a las convicciones de un gran número de socios de la institución, que profesaban ideas liberales y eran partidarios de un régimen administrativo totalmente



Antiguo Hospital Italiano, calle Caseros esquina Bolívar. Buenos Aires, 1877.

laico. Cuando, a principios del presente siglo, fue abandonado el viejo edificio de la esquina de Bolívar y Caseros para inaugurar el soberbio hospital de la calle Gascón al número 450, el ala liberal de los socios protestó porque se había construido una capilla e inició una lucha tenaz por la laicización del hospital. Una circunstancia imprevista, hábilmente aprovechada por los partidarios de la laicización, vino a facilitar el cumplimiento de sus planes. Al renovarse el personal de Hermanas de Caridad, llegó de Roma

un grupo de diez o doce de ellas, todas jóvenes, inteligentes y bonitas como nunca se las había conocido iguales. Todo el mundo apreció de inmediato la nota novedosa y grata que estas hermanitas ponían en el ambiente hospitalario y en el pecho de algunos jóvenes médicos no tardaron en encenderse sanas aunque apremiantes pasiones que hallaron pronto la calma en el suave y dulce lazo del himeneo. Disuelta

la reducida congregación de hermanas a causa del cambio de estado civil que se había producido en la mayor parte de sus integrantes, los liberales del hospital pusieron el grito en el cielo, simulando indignarse ante un hecho tan humano y lo aprovecharon para implantar, por fin, el régimen laico a que se aspiraba: despidieron al capellán, transformaron la capilla en sala de gimnasia ortopédica y mantuvieron el régimen laico hasta muy avanzado el fascismo en Italia."

El Dr. Nicolás Repetto, además de dirigente del Partido Socialista de la Argentina, fue médico de planta del Hospital Italiano de Buenos Aires. Esta centenaria institución, que fuera asignada, entre otros usos, al gobierno de Buenos Aires para que funcionara como lazareto durante la epidemia de cólera de 1869 y la gran epidemia de fiebre amarilla de 1871, abrió sus puertas como centro asistencial el 8 de diciembre de 1872 en la calle Bolívar. Con el correr de los años, el edificio se volvió progresivamente insuficiente debido al gran número de pacientes que requerían sus servicios. El Hospital tenía "un médico director que con-

taba con la colaboración de tres médicos jefes de sección, tres médicos asistentes, tres practicantes internos, un farmacéutico jefe y dos asistentes, ocho Hermanas de Caridad, 30 enfermeros y personal de servicio. Contaba con 200 camas, de las cuales 190 estaban destinadas a los enfermos y 10, a los empleados".

El 30 de abril de 1899, dado que los aportes obtenidos de la colectividad no alcanzaban a la cifra necesaria para concluir los trabajos del nuevo edificio, se celebró una asamblea extraordinaria con el siguiente orden del día: "Providencias que se deben adoptar para concluir los trabajos del

nuevo hospital". En el transcurso de la asamblea, bajo la presidencia del ministro de Italia Malaspina, se decide contraer un préstamo de \$200.000, que se toma en la principal institución bancaria de Italia en la ciudad con el aval personal de 20 asociados, y así, el 15 de diciembre del mismo año se colocaba la piedra fundamental del nuevo Hospital Italiano, que abriría definitivamente sus puertas al servicio el 22 de diciembre de 1901.

En 1903 se crea la Escuela de Enfermería "para satisfacer una necesidad originada a partir del momento en que se prescindió del servicio de las religiosas".