



## Acromegalia: casuística y alternativas de tratamiento

*La acromegalia se caracteriza por elevación de los niveles de GH e IGF-1. En esta serie de casos se presenta un análisis de 109 historias clínicas. Se destaca que el tratamiento de elección continúa siendo quirúrgico, con incremento del porcentaje de curación del 7% al 20% y un índice de control de la enfermedad del 27%.*

Graciela Gómez Martínez, Columnista experta, México D.F., México,  
Sección Expertos invitados, pág. 16



## Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SIIC generated innovative productions such as Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, the news agency Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC En Internet ([www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.sicginecologia.com](http://www.sicginecologia.com)).

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

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

los principales entre la oferta masiva de información.

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

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

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

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

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

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

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

SIIC veröffentlicht wissenschaftliche Information über Medizin und Gesundheit in spanischer und portugiesischer Sprache. Verfügt über die notwendige Erfahrung und Organisation, um ihre Arbeit zu vollbringen, die von Sacherständigen, offizielle Vereinigungen, wissenschaftliche Vereine, öffentliche und private Unternehmen der Region und der Welt anerkannt ist.

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

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

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

SIIC verfügt über einen auserwählten Verfasser Ausschuss von Ärzten, der mit objektiver Redaktionstechnik ausgebildet wird.

Gründet im Jahre 1992 das Internationale Netz wissenschaftlicher Vertreter, dem heute über 200 Fachleute angehören. Ihre Aufgabe ist es, neue wissenschaftliche Information an Ort und Stelle aufzugreifen. Hält ständigen Kontakt zu strategischen wissenschaftlichen Medien, um unverzüglich die spezialisierte Information für die erforderlichen Aktivitäten zu erhalten.

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

Erschuf neue Werke wie Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC En Internet ([www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.sicginecologia.com](http://www.sicginecologia.com)).

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

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

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

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

informação no lugar e momento em que ela se produz.

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

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

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

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

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

La SIIC pubblica manoscritti originali e nuovi, scritti da prestigiosi ricercatori che sono stati specificamente invitati a scrivere sull'argomento

La SIIC promuove la ricerca scientifica tra i paesi della regione e contribuisce alla sua diffusione attraverso i propri mezzi di comunicazione e le istituzioni scientifiche affiliate.

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

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

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

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

La SIIC ha costituito innovativi sistemi quali Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC En Internet ([www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.sicginecologia.com](http://www.sicginecologia.com)).

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

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

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

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

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

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

Versión en portugués, colaboración:  
Nelson P. Bressan

Secretario de Redacción SIIC (portugués)

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

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

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

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

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

Dispose d'un comité de rédaction médical qualifié.

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

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

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

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

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

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

## Misión y Objetivos

Salud(i)Ciencia fomenta la actualización y formación científica continua de la comunidad médica de habla hispana y portuguesa.

Promociona y divulga la investigación regional en medicina y salud. Edita aquellos trabajos cuya calidad es confirmada por los profesionales asesores que intervienen en la selección y juzgamiento de los documentos que se publican.

La revista Salud(i)Ciencia 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.

Los artículos de autores brasileños o portugueses se editan en su lengua, traduciéndose al castellano los términos o frases de difícil o controvertida interpretación por la población hispano hablante.

Salud(i)Ciencia publica artículos originales, revisiones, casos clínicos, estudios observacionales, crónicas de autores, entrevistas a especialistas y otros documentos. Invita a destacados autores de todo el mundo, para que presenten sus trabajos inéditos a la comunidad biomédica que la revista abarca en su amplia distribución territorial y virtual.

La revista 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, externa e interna.

Cada trabajo inédito de Salud(i)Ciencia es evaluado por un mínimo de dos revisores científicos externos (*peer review*), quienes juzgan la trascendencia científica, exactitud técnica, rigor metodológico, claridad y objetividad de los manuscritos.

Los revisores del contenido de Salud(i)Ciencia, pertenecientes o provenientes del ambiente académico, no reciben compensación económica por su inestimable colaboración científica. Los autores desconocen los nombres de sus evaluadores.

Los trabajos 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 la fiel traducción de los textos originales.

La breve sección *Colegas informan* edita resúmenes objetivos en castellano de novedades seleccionadas provistas por editoriales colegas del mundo.

La revista ofrece un listado de eventos científicos del país y el mundo auspiciados por SIIC.

La página *Salud al Margen*, última de la revista, recoge textos de otras áreas del conocimiento afines a la medicina y la salud humanas.

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 los únicos responsables de la información que contienen.



Las obras de arte de la presente edición han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases*

Imagen de tapa: Nada Hegedušić-Janković, «ll musicante», óleo sobre vidrio, 1972.

Pág. 160 - Juanito Martínez, «Pescador de arroyo», óleo sobre tela, 2012; pág. 164 - Isaac Daparte

García, «Sobremesa», óleo sobre tela, 2012; pág. 182 - Eduardo Álvarez, «Fuga», detalle, óleo

sobre tela, 2009; pág. 184 - Efrén Aguilera, «Personalidad múltiple», detalle, collage sobre papel;

pág. 186 - Marcel Caram, «Cabeza pensante», arte digital; pág. 188 - Denis Núñez Rodríguez,

«Presagios I», óleo sobre tela, 2006; pág. 198 - Topi, «Sin título», ilustración a pluma, 1992.

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, \$590; Profesionales, \$390; Residentes, \$280.

Países del Mercosur: Institucional, US\$150; Profesionales, US\$130; Residentes, US\$110.

Países de UNASUR: Institucional, US\$220; Profesionales, US\$160; Residentes, US\$130.

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

España y Portugal: Institucional, US\$280; Profesionales, US\$190; Residentes, US\$150.

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

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

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, propietaria de Salud(i)Ciencia y representante comercial exclusiva de SIIC.

i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

#### Reproducciones de contenido

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

Los interesados que requieran múltiples reproducciones o copias sistemáticas de artículos o segmentos de la revista

Salud(i)Ciencia, con fines comerciales, educativos o personales, deberán comunicarse previamente con

Investigación+Documentación S.A.: i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC),

Avda. Belgrano 430, 9º Piso (C1092AAR), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901.

Prohibida su reproducción total o parcial. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual 497794. Hecho el depósito que establece la Ley 11.723.

Impreso en el mes de junio 2012 en G.S. Gráfica, Charlone 958, Avellaneda, provincia de Buenos Aires, Argentina

# Salud*i*Ciencia

órgano oficial de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica  
(SIIC)

Año XIX, Volumen 19, Número 2 - Junio 2012

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



La revista Salud(i)Ciencia cuenta con el respaldo formal de los ministerios de Ciencia y Tecnología (Resolución N° 266/09), Educación (Res. N° 529SPU) y Salud (Res. N° 1058) de la República Argentina. Salud(i)Ciencia integra el programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) de la Fundación SIIC *para la promoción de la ciencia y la cultura*. ACisE es patrocinado por gobiernos provinciales, universidades nacionales, instituciones científicas y empresas públicas y privadas de la Argentina y América Latina.

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

Prof. 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 Pampidou 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, Consultor del Servicio de Cardiología, Hospital Italiano Garibaldi, Rosario, 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.
- 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. Presidente 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; Consultora Honoraria, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez; 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, Hospital Italiano; Consultora Honoraria Fundación Favaloro, BA, Arg.; Reviewer de la American Heart Association, Dallas, EE.UU.
- Prof. Em. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell**, Cirugía. Director Honorario, Centro de Entrenamiento, Servicio de Cirugía General, Hospital Dr. Carlos A. Bocalandro; 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, Área 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. Javier Lottersberger**, Decano, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Arg.

**Dra. 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**, Neumología. 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. 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 Neumotisiología, 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. 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. Diaa 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. 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.siic.salud.com/main/siicestr.htm](http://www.siic.salud.com/main/siicestr.htm).

	Página	Página
<b>Editorial</b>		
El papel y el papel de Internet (II)	113	
<b>Nuestras novedades</b>		
<b>Expertos invitados</b>		
<b>Originales</b>		
<b>Extinción diferencial de los acontecimientos vitales en pacientes depresivos</b>		
<i>La pérdida constituye un aspecto central de la mayoría de los acontecimientos vitales que llevan a la depresión. P Sierra San Miguel, L Livianos, I Gaminde, L Rojo</i>	116	
<b>El inicio temprano de la diabetes tipo 2 representa un grave problema de salud pública</b>		
<i>Una larga duración y un escaso control glucémico contribuyen a una alta prevalencia de complicaciones y una elevada tasa de mortalidad. I Lerman-Garber</i>	122	
<b>La representación neurobiológica de las palabras y sus significados en el cerebro</b>		
 <i>Este artículo revisa la información reciente sobre la organización neurobiológica de las palabras y sus significados. Los datos actuales sugieren que las palabras se extienden corticalmente como redes de neuronas con diferentes topografías corticales que reflejan su significado.</i>	126	
<i>J González Álvarez</i>		
<b>Estudio de la incidencia de gingivitis en gestantes del primer y tercer trimestre por medio del índice de sangrado gingival</b>		
<i>La inflamación gingival que se observa frecuentemente en el embarazo obedece al incremento de hormonas sexuales femeninas en la circulación. JE Baudo, S Tosti, PE Allegretti</i>	130	
<b>Acromegalia: casuística y alternativas de tratamiento</b>		
<i>La acromegalia se caracteriza por elevación de los niveles de hormona de crecimiento y sus mediadores. En esta casuística se presenta un análisis de 109 historias clínicas. G Gómez Martínez, IA Martínez Delgado</i>	134	
<b>Revisiones</b>		
<b>Insuficiencia cardíaca com fração de ejeção (con fracción de eyección) normal</b>		
 <i>A insuficiencia cardíaca com fração de ejeção normal é a forma mais prevalente de insuficiencia cardíaca e o conhecimento sobre a mesma na última década cresceu em todo mundo.</i>	138	
<i>E Mesquita, AJ Lagoeiro Jorge</i>		
<b>Tratamiento de la hipertensión arterial en la nefropatía diabética avanzada</b>		
<i>El algoritmo del tratamiento antihipertensivo sugiere la modificación de los hábitos de vida y asociaciones farmacológicas orientadas fisiopatológicamente para alcanzar los objetivos. AO Wasserman, CP Grosso</i>	142	
<b>Implementación de habitaciones individuales en la unidad de cuidados intensivos neonatales</b>		
<i>Se discuten la importancia de la atención centrada en la familia en la unidad de cuidados intensivos neonatales y los efectos de este enfoque sobre los diseños de dichas unidades. O Erdevé, G Kanmaz, U Dilmen</i>	148	
<b>Controversias entre la infección por Helicobacter pylori y la epidemiología del cáncer gástrico</b>		
<i>En la actualidad, Helicobacter pylori no parece tener una asociación de tipo "causa y efecto" con el cáncer gástrico. MN Tanko, F Cainelli, S Vento</i>	152	
<b>Entrevistas</b>		
<b>Seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides</b>		
<i>El pronóstico del cáncer diferenciado de tiroides, excluida la variedad medular, es bueno, con una tasa de supervivencia a 10 años que excede el 90%. L Anca</i>	156	
<b>Papelnet SIIC</b>		
<b>Personalidad resistente, burnout, estado de salud y calidad de vida en los profesionales sociosanitarios de centros gerontológicos</b>		
<i>En el ámbito de la geriatría y la gerontología, el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud se ha centrado mayoritariamente en pacientes y en cuidadores informales JM Failde Garrido</i>	158	
<b>Consecuencias de la implantación de la cámara no midriática sobre la población diabética</b>		
<i>El cribado mediante cámara no midriática es altamente útil y nos permite diagnosticar un número importante de individuos susceptibles de tratamiento láser para evitar que presenten ceguera. P Romero-Aroca</i>	158	
<b>Cálculo de la magnitud final de la enfermedad del dengue por medio del método de regresión</b>		
<i>Los modelos matemáticos que estiman la incidencia de la enfermedad del dengue, comúnmente ignoran la topología de red que representa los contactos realizados dentro y entre familias o conglomerados. J Ruiz-Ramirez</i>	158	
<b>Optimización del tratamiento y seguimiento del cáncer de tiroides</b>		
<i>Se requiere discreción para la selección del tratamiento quirúrgico y la indicación de terapias adyuvantes, así como para las estrategias de vigilancia. JP Shah</i>	158	
<b>Red Científica Iberoamericana (RedCibe)</b>		
<b>Evaluación del riesgo para la salud del baño recreativo en cursos de agua en la provincia de Buenos Aires, Argentina</b>		
 <i>Las sustancias relevadas en las aguas de determinados arroyos argentinos no generarían riesgo para la salud de los bañistas (principalmente niños) de realizarse actividad recreativa con contacto directo (ingesta accidental y contacto dérmico). F Peluso, J González Castelain</i>	160	
<b>Determinación del riesgo cardiovascular en la población española</b>		
<i>La medición del riesgo cardiovascular en un mismo grupo de personas del área mediterránea española arroja resultados diferentes según la herramienta que se elija, incluso aunque las herramientas empleadas utilicen los mismos parámetros para determinar el riesgo. AA López González</i>	164	
<b>Método analítico para identificar plaguicidas en el aire atmosférico</b>		
<i>La volatilización puede ser una importante ruta de distribución de plaguicidas en el medio ambiente y la toma de muestras de aire para la cuantificación de plaguicidas es crítica para el proceso analítico. L Gonçalves Dos Santos, C Lourencetti, WA Pignati, A Alves Pinto, EFGC Dores</i>	168	
<b>Crónicas de autores</b>		
<b>Padrão comum de associação entre formas clínicas de vitiligo e variáveis (y variables) clínicas</b>		
<i>O trabalho (El trabajo) sugere distintas origens etiopatogênicas para as diferentes formas de vitiligo, e adiciona poder (y suma valor) prognóstico aos protocolos de classificação clínica da doença (de la enfermedad). M Távora Mira</i>	171	
<b>Estructura y estabilidad de una proteína del centrosoma</b>		
<i>La autoasociación y oligomerización de la NA14 se encuentra relacionada con su función como un adaptador molecular que media las interacciones entre los microtúbulos y la proteína espastina. MA Jiménez</i>	171	
<b>Concentraciones no tóxicas y subtóxicas de antraquinonas naturales bioactivas</b>		
<i>Con el objetivo de estudiar los potenciales efectos antimicrobianos de las antraquinonas naturales, es necesario previamente establecer el rango de concentraciones en donde cada compuesto muestra baja o nula citotoxicidad. S Núñez Montoya</i>	172	

	Página		Página
<b>Válvula aórtica quadricúspide: casuística de 10 años e revisão da (y revisión de la) literatura</b> <i>A válvula aórtica quadricúspide é uma (es una) malformação rara, que pode estar associada a outras anomalias. O seguimento em ambulatório (El seguimiento en forma ambulatoria) permite detectar aparecimento ou agravamento (aparición o agravamiento) de alterações funcionais e a (y la) intervenção terapêutica oportuna.</i> S Gouveia	174	<i>en la mandíbula pueden aparentar ser infecciones odontógenas o tumores benignos.</i> VG Mahima	176
<b>Casos clínicos</b>		<b>Colegas informan</b>	182
 <b>Presentación mandibular primaria de linfoma no Hodgkin</b> <i>Los linfomas no Hodgkin comprenden un grupo de neoplasias con un amplio espectro de comportamiento. Cuando se presentan</i>		<b>Cartas a SIIC</b>	190
		<b>Instrucciones para los autores</b>	192
		<b>Eventos auspiciados por SIIC</b>	196
		<b>Salud al margen</b>	198

## Table of contents

<b>Editorial</b>		<b>Individual-room in the neonatal intensive care unit</b> <i>The importance of family-centered care in the neonatal intensive care unit and effects of this approach on unit designs are discussed.</i> O Erdevé, G Kanmaz, U Dilmen	148
<b>Printed editions and the role of Internet (II)</b>	113	<b>Helicobacter pylori infection and the epidemiology of gastric malignancy</b> <i>At present, Helicobacter pylori does not appear to have a "cause and effect" association with gastric cancer.</i> MN Tanko, F Cainelli, S Vento	152
<b>Our news</b>	115	<b>Interviews</b>	
<b>Invited experts</b>		<b>Management of patients with differentiated thyroid carcinoma</b> <i>The prognosis for differentiated thyroid cancer, excluding the medular variety, is good, with a 10-year survival that exceeds 90%.</i> L Anca	156
<b>Originals</b>		<b>SIIC Papelnet</b>	158
<b>Differential extinction of life events in depressed patients</b> <i>Loss constitutes a central aspect of most life events that lead to depression.</i> P Sierra San Miguel, L Livianos, I Gaminde, L Rojo	116	<b>Red Científica Iberoamericana (Ibero-American Scientific Net)</b>	
<b>Early-onset of type 2 diabetes. A serious public health issue</b> <i>A longer duration of the disease and poorer glycemic control contribute to the high prevalence of diabetes-related complications and increased mortality rates.</i> I Lerman-Garber	122	<b>Risk assessment of recreational bathing in water courses in the Province of Buenos Aires, Argentina</b> F Peluso, J González Castelain	160
<b>Neurobiological representation of words and their meanings in the brain</b> <i>This article reviews recent evidence about the neurobiological organization of words and their meanings. Current data suggest that words are laid down cortically as neuron webs with different cortical topographies reflecting their meaning.</i> J González Álvarez	126	<b>Determining cardiovascular risk in the Spanish population</b> AA López González	164
<b>Study of the incidence of gingivitis in first and third trimester pregnancies by using the gingival bleeding index</b> <i>Gingival inflammation is frequently observed in pregnancy due to the increase of female sex hormones in the circulation.</i> JE Baudo, S Tosti, PE Allegretti	130	<b>Analytical method to identify pesticides in the atmosphere</b> L Gonçalves Dos Santos, C Lourencetti, WA Pignati, A Alves Pinto, EFGC Dores	168
<b>Acromegaly: casuistics and alternative treatments</b> <i>Acromegaly is characterized by rising levels of the growth hormone and its mediators. In this casuistic an analysis of 109 clinical histories is presented.</i> G Gómez Martínez G, IA Martínez Delgado	134	<b>Authors' chronicles</b>	171
<b>Reviews</b>		<b>Case reports</b>	176
<b>Heart failure with normal ejection fraction</b> <i>Heart failure with normal ejection fraction is the most prevalent form of the condition. Over the last decade, knowledge about normal ejection fraction has grown worldwide.</i> E Mesquita, AJ Lagoeiro Jorge	138	<b>Colleagues inform</b>	182
<b>Hypertension treatment in advanced diabetic nephropathy</b> <i>The algorithm for hypertension treatment in advanced diabetes nephropathy involves lifestyle counseling and multiple drug regimens which should be pathophysiologically oriented.</i> AO Wasserman, CP Grosso	142	<b>Letters to SIIC</b>	190
		<b>Guidelines for authors</b>	192
		<b>Beyond health</b>	198



## El papel y el *papel* de Internet (II)

Mientras Internet concentra la casi totalidad de las innovaciones editoriales ocurridas en los últimos años, las clásicas impresiones en soporte papel discurren por los caminos convencionales cuyas sorpresas sólo las deparan la calidad o el aspecto de sus contenidos. La novedosa Red dejó de sorprender cuando comenzó a pertenecer al conjunto de los usuarios, inexpertos en los noventa, hoy valientes exploradores de un sistema de comunicación e interacción cuyos límites se desconocen porque aún calza pañales.

Si las ediciones de papel se maquillan por circunstanciales modas, las virtuales –con las aplicaciones tecnológicas que revolucionan la comunicación– se exhiben sólo limitadas por los alcances de la imaginación.

La combinación de ambos soportes constituye el desafío para los editores que nos valemos de cuanta propuesta se presente como vehículo para convocar lectores. Sin embargo, la continua interrelación del papel e Internet sólo puede ser garantizada por los que poseen inventiva y conocimientos profesionales para concretarla.

Fuimos la primera editorial científica del continente americano que entremezcló papel con Internet. Comenzamos la experiencia en 1997, época en que la web cosechaba más desconfianza que amistad; por entonces solicitábamos a los autores una versión amplia de sus trabajos y otra breve, de manera tal que la última se destinara a Salud(i)Ciencia en papel y la primera, desde allí referenciada, se ubicara en una generosa página virtual de menores costos y sin limitaciones de espacio.

Desde aquella innovación a hoy creamos y costeamos un sinnúmero de proyectos que cristalizaron en programas educativos profundizados con la participación de empresas públicas y privadas, organismos de estado de la Argentina y la UNASUR, universidades, centros de investigación y asociaciones de especialistas.

En la actualidad, miles de profesionales de la Argentina, América Latina, España y Portugal renuevan sus conocimientos con la Sociedad Iberoamericana de Información Científica y la Fundación SIIC *para la promoción de la Ciencia y la Cultura*.

El programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) representa una muestra de los proyectos recientes cuyas colecciones en papel y virtuales *Medicina para y por Residentes* (2009- ) y la joven *Epidemiología y Salud* (2012- ) se entrelazan en la web

con *siicsalud.com* (1997- ), *saludpublica.com* (1999- ) y *trabajosdistinguidos.com* (2002- ), y un sinnúmero de sitios que reproducen legalmente la información que a diario producimos.

En la editorial *El papel y el papel de Internet*, antecedente de ésta, escrita en 2004, comunicábamos orgullosos: “El ejemplar de Salud(i)Ciencia que tiene en sus manos se ubica entre las pocas publicaciones del mundo que amplían su contenido con el auxilio de Internet. Así es, cómo la presente edición de 68 páginas (33% más que la anterior) traspone los límites del papel dirigiendo a sus lectores hacia 288 páginas virtuales de la misma extensión, impresas en el sitio *siicsalud*”.

La innovación es constante. A modo de ejemplo: en el último trimestre de 2011 presentamos el *Código de Respuesta Rápida* (CRR o QR por sus siglas en inglés) que, con el auxilio de la telefonía celular, vincula la totalidad de las colecciones impresas y cada uno de sus artículos con las versiones amplias editadas en los sitios de SIIC *En Internet*. Una vez enlazado, el lector encuentra información adicional como CV de los autores, datos de contacto para precisas comunicaciones telefónicas o electrónicas, referencias bibliográficas adicionales, versiones completas en inglés y otros aportes complementarios. La aplicación del CRR en publicaciones científicas seriadas fue un acontecimiento pionero en las tres Américas.

La sincronización de las publicaciones tangibles y virtuales es anterior a la irrupción de Internet en la mesa de lectores y editores. La experiencia de SIIC se remonta a 1982, año en que presentamos los primeros bancos de datos biomédicos con información universal clasificada en nuestros idiomas e inglés; los adultos memoriosos recordarán las colecciones impresas de los libros bimestrales *Index Internacional de Cardiología, Pediatría, Psiquiatría, Obstetricia y Ginecología y Endocrinología*, cada una compuesta por documentación clasificada por Cándor, la base de datos de SIIC. A comienzo de los 90, al trasladarse los *Index* a versiones computarizadas, los usuarios tecnificados pudieron incrementar la calidad de las búsquedas y sus resultados.

La actual SIIC *Data Bases*, organizada en 56 especialidades, alberga centenares de miles de artículos en castellano, portugués e inglés. Es la única de lengua hispana citada por las revistas prestigiosas de América Latina y el mundo junto a las bases Medline, Embase, SCI, Scielo, OVID y otras.

La Biblioteca Biomédica SIIC contiene el acervo de revistas actualizadas, impresas y virtuales, más importante de la Argentina. Los artículos que de ellas se escogen son resumidos objetivamente en castellano y portugués, tarea ésta en la que intervienen decenas de médicos responsables de la selección, redacción y posterior difusión de los trabajos y sus respectivas fuentes editoras.

Al ser productores, trasponemos la barrera de las meras fotocopias legales o ilegales de artículos ajenos. Somos editores de documentación, no copiadores ni *escaneadores*. En consecuencia, lucimos por identificación el compromiso con la permanente búsqueda de procedimientos que faciliten la formación calificada de los millones de profesionales de la salud hispano-luso hablantes.

**Rafael Bernal Castro**

Presidente  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)  
Director editorial  
Revista Salud(i)Ciencia  
integrante de la  
Asociación Argentina de Editores Biomédicos (AAEB)



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.

Nueva publicación con el Ministerio de Salud PBA

## Lanzamiento de revista *Epidemiología y Salud*



De izquierda a derecha, Dr. Nery Fures, Dr. Arnaldo Medina, Dr. Alejandro Collia, Dr. Alejandro Bagato, Prof. Rafael Bernal Castro

Se presentó la revista *Epidemiología y Salud* en el Hospital de Alta Complejidad El Cruce, de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires. El evento, realizado el pasado 17 de julio, fue encabezado por el Director Ejecutivo del Hospital El Cruce, Dr. Arnaldo Medina, y contó con la destacada participación del Dr. Alejandro Collia, Ministro de Salud de la Provincia de Buenos Aires, el Dr. Nery Fures, Coordinador de la Región Sanitaria XI y Director Científico de la publicación, el Prof. Rafael Bernal Castro, Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y responsable editorial de *Epidemiología y Salud*, y el Dr. Alejandro Bagato, Secretario de Salud de Florencio Varela, entre las personalidades más relevantes.

El Dr. Collia destacó el valor social de esta publicación y aseguró que la revista permite que todos los trabajadores puedan acceder a la información, que no sólo tiene un papel científico sino, también, el propósito de generar el conocimiento adecuado para poder avanzar en la solución de los problemas. Para solicitar la versión digital de *Epidemiología y Salud* contactarse con: Fundación SIIC, Programa ACiSE, tel: (011) 4342-4901, revista.epidemiología@siic.info.

Próxima Entrevista ACiSE

## Estudio Comparativo de las Desigualdades Sociales en la Mortalidad Infantil en el Área Metropolitana

La Fundación SIIC entrevistará a los Dres. Nery Fures y Yamila Comes sobre su trabajo *Estudio Comparativo de las Desigualdades Sociales en la Mortalidad Infantil en el Área Metropolitana de Buenos Aires en 2011*, publicado en la primera edición de la revista *Epidemiología y Salud*, editada por SIIC para el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires. La cita será el próximo 22 de agosto a las 13:30 horas en la sede de la Biblioteca Biomédica SIIC, Avda. Belgrano 439, 9º piso, Ciudad de Buenos Aires. Para presenciar la entrevista contactarse con Fundación SIIC, programa ACiSE, tel: (011) 4342-4901, acise@siic.info.

ACiSE en el NOA

## Avance en la provincia de Salta

El Sanatorio San Roque de la provincia de Salta se incorporó al programa ACiSE en el NOA, implementado por la Fundación SIIC con el patrocinio de Fundación Medifé. Esta gestión permitirá que los servicios médicos y de docencia de este centro accedan al conjunto de las acciones y recursos científicos previstos por el programa, entre los que se destacan el sitio [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) y la revista *Salud(i)Ciencia*. Más información: <http://www.siicsalud.com/main/aciselitoral.php>

Para profesionales de la salud clientes del Banco Nación

## Ampliación del programa ACiSE Nación

En el marco de la alianza estratégica entre el Banco de la Nación Argentina (BNA) y SIIC para el desarrollo nacional del programa ACiSE, la gerencia de la principal entidad bancaria del país anunció recientemente la ampliación del patrocinio ACiSE Nación con el propósito de cubrir la demanda generada en estos primeros meses de ejecución del programa. De esta forma, profesionales

de la salud clientes del BNA interesados en la propuesta pueden entrar nuevamente en contacto con Fundación SIIC para gestionar su incorporación. Los inscriptos accederán a una suscripción completa a la revista *Salud(i)Ciencia* y a una contraseña personalizada al sitio [siicsalud.com](http://www.siicsalud.com), entre las restantes acciones del programa ACiSE. Para más información: <http://www.siicsalud.com/main/banconacion.php>; [acise-nacion@siic.info](mailto:acise-nacion@siic.info).

## Creciente participación de profesionales brasileños en entrevistas científicas

El notable aumento de la cantidad de entrevistas a médicos brasileiros indica que la ciencia compartida es un vector clave del avance científico conjunto en epidemiología, salud mental, hematología, ginecología, atención primaria y otros campos. Además de las teleconferencias celebradas en el marco del ciclo Integración Científica de América Latina (CICAL), organizadas por la Fundación SIIC y la Embajada de Brasil en la Argentina, numerosos especialistas aportaron sus conocimientos por medio de entrevistas en portugués que incluyen el proceso de Traducción Selectiva® al castellano para los casos de palabras o frases difíciles de interpretar. El conjunto de la documentación es editada en los medios digitales y gráficos de SIIC.

ACiSE para jóvenes profesionales (ACiSERA)

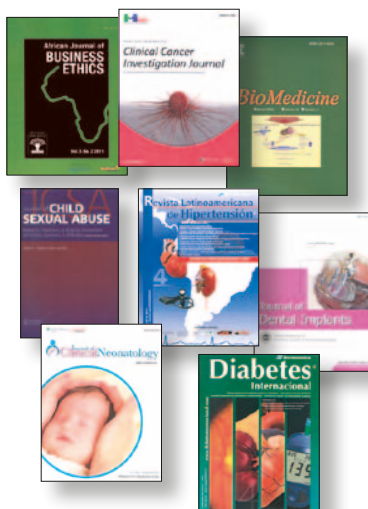
## Nuevo número de Medicina para y por Residentes

Fundación SIIC editó un nuevo ejemplar de la colección *Medicina para y por Residentes*, publicación especialmente dirigida a los jóvenes profesionales en formación. El Vol. 3 N° 1 contiene artículos originales, informes especialmente seleccionados, entrevistas científicas y estudios de casos clínicos. La colección, supervisada por la Comisión Científica de Médicos Residentes (CCMR), se distribuye en centros asistenciales con formación docente de todo el país. Más información: Fundación SIIC, Programa ACiSERA, tel: (011) 4343-5767, [acisera@siic.info](mailto:acisera@siic.info).

## SIIC Data Bases evalúa más revistas especializadas

La Biblioteca Biomédica SIIC recibió durante el primer trimestre de 2012 las siguientes revistas especializadas para su clasificación en SIIC Data Bases:

African Journal of Business Ethics  
Anales Científicos del Centro Gallego de Buenos Aires  
Analytical Cellular Pathology  
Annals of Maxillofacial Surgery  
Avicenna Journal of Medicine  
BioMedicine  
Cardiología e Hipertensión  
Circulação (Boletim Informativo da Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular)  
Clinical Cancer Investigation Journal  
Diabetes International  
Indian Dermatology Online Journal  
International Journal of Applied and Basic Medical Research  
International Journal of Critical Illness & Injury Science  
International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases  
International Journal of Preventive Medicine



Journal of Child Sexual Abuse  
Journal of Clinical Neonatology  
Journal of Dental Implants  
Journal of Dr. NTR University of Health Sciences  
Journal of Education and Ethics in Dentistry  
Journal of Engineering and Technology  
Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry  
Journal of Medical Nutrition and Nutraceuticals  
Journal of Natural Science, Biology and Medicine  
Nigerian Journal of Clinical Practice  
Plant Disease  
Radiation Protection and Environment  
Revista Latinoamericana de Hipertensión  
Saudi Journal for Health Sciences  
Síndrome Cardiometabólico  
Tropical Parasitology  
World Journal of Nuclear Medicine

Las revistas que finalmente ingresen a SIIC Data Bases –la base de datos bibliográfica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)– se pondrán al alcance de las instituciones y profesionales que las soliciten.

# Extinción diferencial de los acontecimientos vitales en pacientes depresivos

## *Differential extinction of life events in depressed patients*



**Pilar Sierra San Miguel**  
Psiquiatra Adjunta, Profesora Asociada de la Universidad de Medicina, Hospital Universitario i Politécnico la Fe, Valencia, España.

**Lorenzo Livianos**, Jefe de Servicio Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario i Politécnico la Fe, Valencia, España

**Idoia Gaminde**, Técnico en Departamento de Salud, Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Valencia, España

**Luis Rojo**, catedrático en Psiquiatría, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Valencia, España

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)



Recepción: 28/3/2012 - Aprobación: 3/7/2012

Enviar correspondencia a: Pilar Sierra San Miguel, Hospital Universitario i Politécnico La Fe, Bulevar Sur s/n, 46026, Valencia, España  
sierra\_pil@gva.es

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

### Abstract

**Background:** Loss constitutes a central aspect of most of the life events (LE) that lead to depression. We investigated whether life events that involve an important loss have a stronger impact on the genesis of the illness and whether the extinction of this type of events takes longer than in other events. **Method:** We used a case-control sample of 50 depressed patients diagnosed with a depressive episode in the six months prior to the interview, 50 healthy controls, and a community sample of 609 women from a psychiatric survey. The Life Events and Difficulties Schedule (LEDS) was applied to all the subjects. A statistical method that segregates life events depending on the existence of important loss events was used. **Results:** In both samples, depressed patients presented a significant increase of severe events 52 weeks prior to the onset of the disorder. The best differentiation between the groups corresponded to longer extinction times. In the community sample, the mean difference of the residual threat between life events both with and without loss in depressed patients and controls was significantly higher in the case of life events involving loss. **Conclusions:** The differential extinction method that segregates LE depending on the existence of loss allows a better differentiation between depressed patients and control patients. Those LE that involve an important loss will have a stronger impact in the genesis of the disease and a longer extinction time than in other events.

**Key words:** loss, life events, LEDS, stress, depression

### Resumen

**Introducción:** La pérdida constituye un aspecto central de la mayoría de los acontecimientos vitales (AV) que llevan a la depresión. En este trabajo investigamos si aquellos AV que suponen una pérdida importante generan un mayor impacto en la génesis de la enfermedad y si tienen un mayor tiempo de extinción que el resto de los sucesos. **Método:** Utilizamos una muestra de casos y controles de 50 pacientes deprimidos que habían sido diagnosticados con un episodio depresivo en los 6 meses previos a la entrevista, 50 controles sanos y una muestra comunitaria de 609 mujeres. La Life Events and Difficulties Schedule (LEDS) se aplicó a todos los sujetos. Se utilizó un método estadístico de extinción diferencial que segrega los AV según la existencia de acontecimientos importantes de pérdida. **Resultados:** En ambas muestras, los pacientes depresivos presentaban un incremento significativo de AV graves en las 52 semanas previas al desencadenamiento del trastorno. La mejor diferenciación entre grupos se correspondió con los tiempos de extinción más elevados. La diferencia de medias de la amenaza residual en la muestra comunitaria entre AV con pérdida y sin ella en sujetos depresivos y controles fue significativamente más alta en los AV con pérdida. **Conclusiones:** El método de extinción diferencial que segrega los AV en función de la existencia de pérdida o no permite una mejor diferenciación entre pacientes depresivos y controles. Aquellos AV que suponen una pérdida importante generan un mayor impacto en la génesis de la enfermedad y tienen un mayor tiempo de extinción que el resto de los sucesos.

**Palabras clave:** pérdida, acontecimientos vitales, LEDS, estrés, depresión

### Introducción

La implicación de los acontecimientos vitales (AV) en la génesis de las enfermedades mentales es conocida desde la Antigüedad. El riesgo de depresión se incrementa por los AV<sup>1-3</sup> atribuyéndole una gran importancia al estrés que precede inmediatamente a su aparición.

El papel de la pérdida y su relación con la depresión también ha sido objeto de análisis. La pérdida no supone únicamente la pérdida de una persona, sino la de una función determinada, recursos o una idea deseada, así como decepciones debidas al retorno de problemas aparentemente solucionados. Hechos traumáticos como el fallecimiento de una pareja sentimental, una ruptura matrimonial o accidentes o asaltos han sido considerados factores de riesgo para la aparición de un trastorno psiquiátrico.<sup>4-6</sup>

Con respecto a las diferencias individuales en la respuesta a la pérdida, los trabajos se han centrado en el

duelo infantil, por la importancia de las reacciones en la infancia para explicar las diferencias en las respuestas de los adultos. Destacan dos corrientes, la escuela clásica de pensamiento psicoanalítico, que atribuye significación patógena a la pérdida de un progenitor o de amor, pero no relaciona el duelo infantil, ni la tendencia en la infancia de los procesos de duelo de seguir un curso patológico, con los orígenes del duelo patológico en los adultos y de las enfermedades psiquiátricas a las que dé origen, y por la escuela de Klein, que defiende que la forma que un lactante tiene de responder a los procesos de duelo y a las fases depresivas durante el primer año de vida y relacionadas con la lactancia y el destete determinan cómo responderá a las pérdidas cuando sea adulto.

Según Melges y Bowlby,<sup>7</sup> la desesperanza es el factor clave en la génesis de la depresión, y la pérdida es posiblemente la causa más probable de profunda desesperanza.

Los sentimientos de desesperanza pueden generar pensamientos sobre la desesperanza de la propia vida en general. Esta generalización constituye el núcleo central del trastorno depresivo según la teoría de Beck.<sup>8</sup> Según esta teoría, la autoestima del individuo es crucial para favorecer el desarrollo de la desesperanza; esto explica la acción de los factores de vulnerabilidad para favorecer la depresión ante los acontecimientos graves y las dificultades mayores (pérdida de la madre antes de los 11 años, hogar con 3 hijos o más menores de 14 años, ausencia de una relación de confidencialidad, especialmente con el marido, y falta de un trabajo a tiempo completo o parcial).

Con los años se ha realizado un esfuerzo para cuantificar los efectos estresantes de los AV. Brown<sup>9</sup> elaboró una entrevista denominada *Life Events and Difficulties Schedule* (LEDS). Es una lista de sucesos que podían ser fechados y que generalmente se seguían de una emoción intensa positiva o negativa. Según Holmes y Rahe,<sup>10</sup> los efectos de los AV son aditivos y asignan a cada sujeto una puntuación de estrés total, suma de las puntuaciones de cada AV. La escala de Paykel<sup>11</sup> o la *Review of Life Events* (ROLE),<sup>12</sup> tiene contenidos similares, pero se puntúan según su repercusión cuantitativa.

Varios modelos han evaluado la repercusión de los AV y la variación de su efecto según el tiempo. "El modelo binario" (tradicional) usa la LEDS,<sup>13</sup> pero plantea dificultades para establecer diferencias entre grupos. Surtees e Ingham<sup>14</sup> propusieron en 1980 el *Decay Model*, un modelo aritmético que considera que el efecto estresante de un acontecimiento decae a un ritmo constante con el tiempo, igual para todos los sucesos; los acontecimientos que suceden independientemente, suman su efecto estresante ("modelo sumatorio"); las dificultades a largo plazo ejercen un efecto constante durante el período en el que están presentes y sumatorio entre ellos. Surtees posteriormente propone el "modelo exponencial o logarítmico", introduciendo dos aspectos: considera todos los acontecimientos para calcular el estrés, independientes y posiblemente independientes, y asume que la mayoría de los procesos de la naturaleza gobernados por leyes biológicas se derivan de leyes logarítmicas.<sup>15</sup>

Livianos y col.<sup>16</sup> desarrollan un método que valora el descenso con el tiempo, una evaluación cuantitativa del estrés total sufrido y sus variaciones entre grupos. Atribuyen a las dificultades el mismo papel que a los acontecimientos. Introducen una variación para calcular el mejor tiempo para la vida media de extinción, esto es, el tiempo que transcurre hasta que el acontecimiento de mayor gravedad disminuye hasta la mitad en su nivel estresante.

Resumiendo, el método binario de evaluación de los AV fue mejorado por el sumatorio, éste por el aritmético y éste por el logarítmico. Nuestro estudio pretende contribuir al conocimiento de estos métodos, consiguiendo uno que supere a los anteriores cualitativamente y cuantitativamente. El objetivo es comprobar si calculando diferentes tiempos de extinción para diferentes tipos de AV, se obtiene mejor diferenciación entre pacientes depresivos y controles que con el método de extinción antes citado de Surtees.<sup>14</sup> En concreto, comprobar si los AV que suponen una importante pérdida ( $\leq 2$ ) según la valoración de Brown,<sup>9</sup> tienen mayor impacto en la génesis de la enfermedad.

## Pacientes y método

Utilizamos dos muestras: de casos y controles y comunitaria.

## Muestra de casos y controles

Treinta y ocho mujeres (76%) y 12 hombres (24%) deprimidos según la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV),<sup>17</sup> remitidos por psiquiatras desde urgencias y centros de salud mental y por médicos generalistas, mediante análisis secuencial.

*Criterios de exclusión.* Trastorno depresivo superior a 6 meses de evolución, diagnóstico concurrente de abuso o dependencia de alcohol u otras sustancias u otra enfermedad psiquiátrica incluyendo un trastorno orgánico.

*Grupo control.* Cincuenta sujetos de la población general pareados por sexo, edad, estado civil y clase social con los pacientes deprimidos. Sin enfermedad psiquiátrica en ese momento, ni previamente. Los puntajes en la escala de Goldberg (versión de 60 ítems) fueron inferiores a 11.<sup>18</sup>

## Muestra comunitaria

Obtenida en colaboración con el Departamento de Salud del gobierno vasco.<sup>19</sup> La selección se realizó de cada una de las tres provincias vascas para incluir población rural (Tolosa y Ayala) y urbana (Bilbao). Se realizó una selección aleatorizada de las mujeres de 18 a 65 años del censo para cada área estudiada (Censo de Población y Vivienda, 1981). Se entrevistó a 336 mujeres de áreas rurales y 273 del área urbana (total 609).

## Metodología

*Muestra de casos y controles.* La información socio-demográfica incluyó edad, sexo, estado civil, número y edad de los hijos, ocupación de la pareja, nivel educativo, características del núcleo familiar. En ambos grupos se consideraron los AV de pérdida (entendida como muerte) o separación de uno o ambos padres en la infancia, antes de la edad de 17 años o posteriormente. Los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Psiquiatras con experiencia realizaron una entrevista clínica abierta para evaluar el estado mental de los sujetos durante los 6 meses previos. Los sujetos considerados pacientes psiquiátricos fueron provisionalmente diagnosticados, según criterios del DSM-III-R y se les aplicaron las escalas *Symptom Checklist-90* (SCL-90R), autoadministrada, de 90 ítems, que valoran síntomas psiquiátricos y grado de malestar;<sup>20</sup> *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) de 21 ítems, heteroaplicada, que ha demostrado alta correlación interobservadores;<sup>21</sup> *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HARS), de 14 ítems que valoran cuantitativamente la intensidad de la ansiedad;<sup>22</sup> LEDS,<sup>13</sup> que permite la valoración de AV y dificultades, realiza una valoración de la amenaza en el contexto de las circunstancias biográficas del individuo. Esta escala contiene 38 tipos de acontecimientos que pueden ser fechados y que es previsible que en la mayoría de las personas se sigan de una emoción intensa positiva o negativa. Tras unas preguntas acerca del acontecimiento, el entrevistador determina qué es un suceso. Mide el grado de malestar ocasionado por cada acontecimiento en dos momentos distintos. La amenaza a corto plazo es la implicada en el día en que ocurre el suceso o poco después, y a largo plazo es la provocada al cabo de una semana o más. Se excluye deliberadamente cualquier consideración sobre el modo de reacción ante el suceso, lo que evita sesgos.

Finalmente se realizó una reunión entre el investigador que había efectuado la entrevista, quien describía el cuadro clínico y, tras plantearse dudas y comentarios por otros tres psiquiatras del equipo investigador, cada uno

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de la muestra caso-control.

	Grupo casos %	Grupo control %
Sexo		
Mujeres	76%	76%
Hombres	24%	24%
Estado civil		
Casado	68%	68%
Soltero	28%	28%
Divorciado/separado	2%	2%
Viudo	2%	2%
Nivel de estudios		
Sin estudios primarios	12.2%	24.3%
EGB	59.2%	27%
Formación profesional	10.2%	5.4%
BUP	4.1%	10.8%
Carrera media	4.1%	16.2%
Carrera superior	8.2%	16.2%
Otros estudios	2%	0%
Nivel laboral		
Trabajo a tiempo completo	55.1%	64.2%
Ama de casa	18.4%	15.3%
Desempleo	10.2%	6.1%
Trabajo por horas	8.2%	4.2%
Trabajo en casa	2%	1.1%
Estudiante	6.1%	9.1%

**Tabla 2.** Características de la muestra comunitaria.

	TOLOSA (población rural)	AYALA (población rural)	BILBAO (población rural)
Muestra inicial	200	200	330
Rechazo de la entrevista	17%	15%	17%
Entrevistas	167	169	273
Edad 18-29	33%	20%	30%
30-49	27%	36%	40%
50-65	40%	44%	30%
Trabajo fuera de casa	20%	14%	41%

**Tabla 3.** Tasa de casos y casos *borderline* en los tres grupos diagnósticos (en un período de 12 meses en las tres poblaciones).

	TOLOSA (población rural) % n	AYALA (población rural) % n	BILBAO (población rural) % n
Casos de depresión	2.4 (4)	10.6 (18)	10.3 (28)
Casos <i>borderline</i> de depresión	3.6 (6)	6.5 (11)	9.9 (27)
Total	6 (10)	17.2 (29)	20.1 (55)

de ellos planteaba un diagnóstico. El primer investigador comunicaba su diagnóstico inicial y, si no coincidían, se planteaba una discusión hasta llegar a un acuerdo.

**Muestra comunitaria.** Para medir la depresión se utilizó la versión reducida del *Present State Examination* (PSE) que ha demostrado una alta fiabilidad interobservador<sup>23</sup> y validez de constructo en la investigación.<sup>13,24</sup> Se diseñó para mujeres valoradas en ambulatorios como *borderline*. Los entrevistadores fueron entrenados en el uso de su versión reducida por un psiquiatra investigador (Prof T. K. Craig, del Hospital St Thomas de Londres). Todas las entrevistas fueron grabadas y, si existían dudas sobre un trastorno psiquiátrico (incluso *borderline*), la grabación era escuchada de nuevo por un psiquiatra colaborador.

El entrevistador identificó los episodios de estrés y usando preguntas estandarizadas del PSE, recogió detalles sobre síntomas para cualquier episodio de enfermedad afectiva, aunque se hubiera resuelto en la entrevista. En los tres subgrupos de la muestra se recogió el período previo de 12 meses antes de la entrevista.

Para medir los AV se utilizó también la LEDS.

### Codificación y procesamiento de los datos

Los algoritmos para calcular la extinción de la amenaza sufrieron varias modificaciones para reducir el gran número de códigos a introducir y el tiempo de cálculo. Se realizó un archivo de prueba con datos ficticios que cumplían criterios ideales para comprobar el método de extinción.

Para el análisis estadístico se utilizó la versión 14 del *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Se realizó un análisis descriptivo de ambos grupos mediante la media y la desviación típica para datos cuantitativos, y se expresaron los cualitativos en forma de porcentaje. Después se compararon los dos grupos mediante un análisis univariado. Si las variables eran cuantitativas se obtuvieron medidas de centralización y dispersión y se estudió el grado de significación estadística mediante la prueba de la *t* de Student para muestras pareadas. Cuando la distribución de la variable cuantitativa tenía anomalías pronunciadas o se vulneraban los supuestos de normalidad, se recurrió a pruebas no paramétricas (prueba de la *U* de Mann-Whitney y *W* de Wilcoxon para datos apareados). La verdadera magnitud de la diferencia entre medias se estimaba mediante el intervalo de confianza. En variables cualitativas, se obtuvieron las frecuencias y se utilizó la comparación de distribuciones según la prueba de  $\chi^2$ . La importancia de la relación se presentó mediante los odds ratio y su intervalo de confianza del 95% (IC), que permite, en estudios de casos y controles, estimar el riesgo relativo.

## Resultados

### Muestra de casos y controles

Consistió en 50 pacientes deprimidos y 50 controles sanos. Las características sociodemográficas se exponen en la Tabla 1. Los pacientes deprimidos obtuvieron una puntuación media en la HAM-D de 21.36 (desviación estándar [DE]: 6.22) y los controles de 3.4 (DE: 3.096). Las diferencias fueron estadísticamente significativas al comparar ambos grupos para muestras apareadas ( $t = 14.34$ ;  $gl = 24$ ;  $p < 0.001$ ) (IC: 16.230-21.690). Los pacientes deprimidos obtuvieron una puntuación media en la HARS de 21.5 (DE: 7.068) y los controles de 4.25 (DE: 3.449). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre ambos grupos para muestras pareadas ( $t = 13.27$ ;  $gl = 27$ ;  $p < 0.001$ ) (IC: 14.582-19.918).

### Muestra comunitaria

Inicialmente constaba de 730 mujeres, un 17% rechazó la entrevista. La muestra final fue de 609 (336 de áreas rurales y 273 del área urbana). Las características sociodemográficas se exponen en la Tabla 2 y las tasas de depresión mediante el PSE en la Tabla 3.

En cuanto a los AV con pérdida en la muestra de casos y controles, se detectaron 16 casos identificados como trastornos depresivos con un acontecimiento con pérdida  $\leq 2$ , y 2 con 2 acontecimientos de este tipo. En los controles, 5 habían sufrido un acontecimiento con pérdida  $\leq 2$  y 2 contaban con 2 acontecimientos. En la muestra

comunitaria, en los 68 pacientes con depresión, 26 habían sufrido un acontecimiento con pérdida  $\leq 2$ , 5 habían sufrido 2, un paciente 3 y otro, 4. En los controles, 284 no habían sufrido acontecimientos con pérdida; 59, 1, 6 habían sufrido 2 y 3, 3 acontecimientos.

### Modelos de extinción

Utilizamos la muestra de casos y controles para poner a prueba el modelo para la elección del mejor tiempo de extinción, y la comunitaria para aplicarlo.

Según los resultados de la extinción conjunta en la muestra comunitaria, el grupo de pacientes depresivos experimentaba un incremento brusco de la amenaza desde la semana 52 hasta la 37, con un aumento más progresivo posteriormente, para alcanzar en la semana 10 el mayor valor (valor de 317.05). En los controles, el incremento fue más gradual, con un ascenso progresivo desde la semana 52 (ver Figura 1).

Seguidamente realizamos el cálculo de la extinción diferencial, para analizar la extinción de los AV segregados según la existencia o no de pérdida. Se encontró un aumento progresivo del valor de  $t$  hasta la semana 13 en los AV sin pérdida. A partir de este momento, disminuye el valor de  $t$  de la diferencia de medias entre controles y pacientes depresivos de forma progresiva.

Para calcular la extinción diferencial en los AV con pérdida, las incógnitas fueron  $y$ : tiempo de extinción en la extinción diferencial,  $z$ : porcentaje del AV con pérdida que no se extingue,  $w$ : semana en la cual se inicia la extinción. Aunque no se exponen por razones de espacio, se elaboraron las tablas y los gráficos correspondientes permutando los valores de " $z$ " y " $w$ ", y hallando los valores correspondientes de " $y$ " (tiempo de extinción en el caso de AV con pérdida). Como norma general, en todas las tablas la mejor diferenciación entre los grupos se corresponde con los tiempos de extinción más elevados.

Al calcular la evolución semanal de la amenaza de los AV sin pérdida en la muestra de casos y controles mediante la diferencial extinción, como se observa en la Figura 2, a partir de la semana 16 se produce un fuerte incremento en los niveles de amenaza residual en los sujetos depresivos sin pérdida en comparación con los controles sin pérdida. En los AV con pérdida, como puede observarse en la Figura 3, en ambas muestras la amenaza evoluciona prácticamente de forma paralela, con tasas inferiores a lo largo de toda la evolución en el grupo de controles.

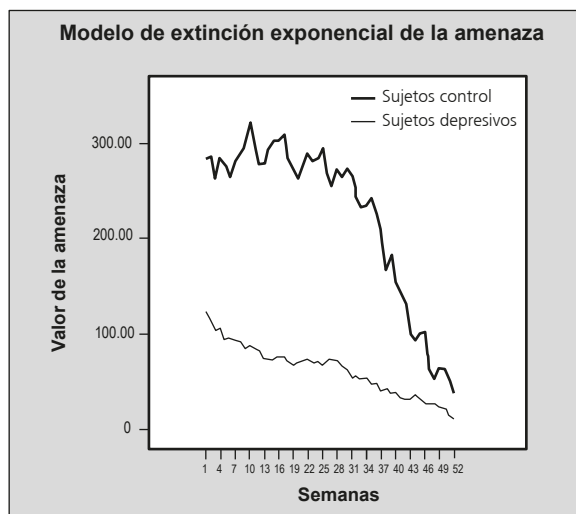
En la evolución semanal de la amenaza en los AV sin pérdida en la muestra comunitaria, en la Figura 4 se observa claramente que el grupo de pacientes depresivos sin pérdida experimentan incrementos progresivos en los niveles de amenaza, que los separan del grupo de controles a partir de la semana 43.

Con respecto a la evolución semanal de la amenaza en los AV con pérdida en la muestra comunitaria, en la Figura 5 se observan los niveles superiores de amenaza a lo largo de la evolución que diferencian ambas muestras.

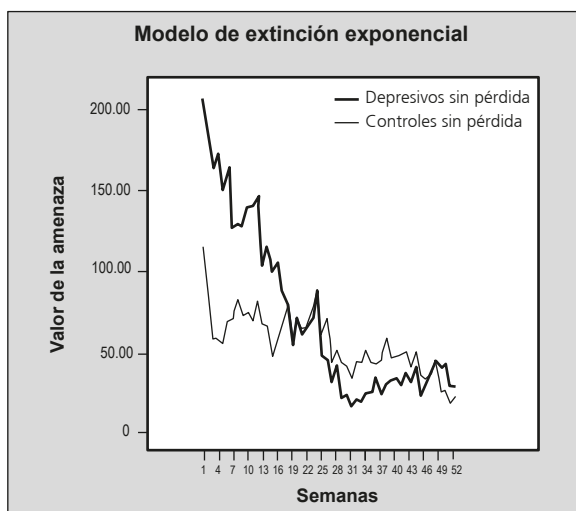
Después calculamos la diferencia de medias de la amenaza residual en la muestra comunitaria entre AV con pérdida y sin ella. Como se observa en las tablas 4 y 5, la diferencia de medias entre pacientes depresivos y controles es significativamente más alta en los AV con pérdida. En éstos, la diferencia de medias es de 165.99 frente a 78.81 en los AV sin pérdida, con una significación estadística de  $p = 0.000$  en los primeros y  $p = 0.052$  en los segundos.

**Tabla 4.** Estadísticos de grupo entre acontecimientos vitales con pérdida y sin ella en la muestra comunitaria.

	Diagnóstico	n	Media	DE	Error estándar de la media
Acontecimientos vitales sin pérdida	Deprimidos	68	168.9411	314.85247	38.18147
	Sujetos control	352	90.1245	226.70471	12.08340
Acontecimientos vitales con pérdida	Deprimidos	68	255.1468	342.46010	41.52939
	Sujetos control	352	89.1545	230.08735	12.26370
TOTAL	Deprimidos	68	424.0878	506.17476	61.38271
	Sujetos control	352	179.2790	341.51655	18.20289



**Figura 1.** Evolución semanal de la amenaza mediante el modelo de extinción conjunta en ambos grupos diagnósticos.



**Figura 2.** Evolución semanal de la amenaza en la muestra caso-control mediante la extinción diferencial en los acontecimientos vitales sin pérdida.

Según nuestros resultados, el método de extinción diferencial que segrega los AV en función de la existencia de pérdida o no permite una mejor diferenciación entre pacientes depresivos y controles.

### Discusión

En la investigación de la depresión, el papel de la pérdida ha sido examinado en detalle, puesto que constituye un aspecto central de la mayoría de los AV que generan depresión. Un artículo clave para analizar el papel de la pérdida en los trastornos depresivos es el publicado por Brown,<sup>25</sup> en el que se estudiaban dos grupos. Las mujeres que presentaron depresión en una muestra de la

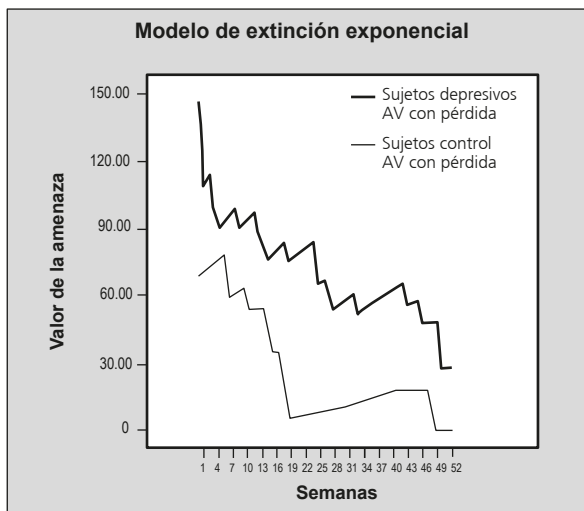


Figura 3. Evolución semanal de la amenaza en la muestra caso-control en ambos grupos mediante la extinción diferencial en los acontecimientos vitales con pérdida.

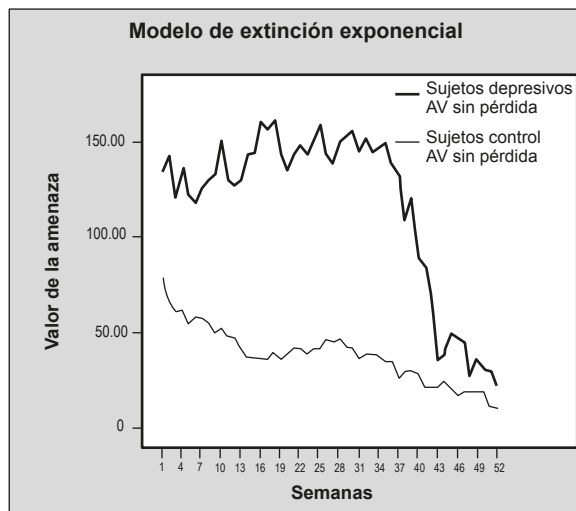


Figura 4. Evolución semanal de la amenaza en la muestra comunitaria mediante la extinción diferencial en los acontecimientos vitales sin pérdida.

población general en Islington, en el norte de Londres, y pacientes deprimidas tratadas en el Servicio Nacional de Salud de la misma área. Las experiencias de pérdida que llevaban asociada humillación y "entrapamiento" (una persona puede estar altamente motivada para salir de una determinada situación pero se siente incapaz), fueron importantes como agentes provocadores de depresión en ambas muestras.

En nuestro estudio tratamos de comprobar si los AV que suponen pérdida importante generan un mayor impacto en la génesis de la enfermedad, con un mayor tiempo de extinción. Usamos el método de Brown, que reúne una serie de ventajas. En la medición y definición de los AV excluye cualquier consideración acerca de las reacciones de los sujetos y con la definición detallada de los sucesos y de las personas que se incluyen, hay un control acerca de los que el investigador puede o no incluir. Además facilita el fechado de los acontecimientos.

Utilizamos una muestra de pacientes y una comunitaria extraída de la población general. En la muestra de casos y controles el número total de sucesos detectados en los pacientes deprimidos fue menor que en los controles, pero en las 52 semanas previas al trastorno se encontró un mayor número de acontecimientos graves en los pacientes, con una diferencia estadísticamente significativa. En la muestra comunitaria, los AV se asociaron significativamente con la aparición de un cuadro depresivo. Resultados similares se han descrito previamente.<sup>26,27</sup>

Nuestro trabajo coincide con estudios previos en el papel de los AV en la génesis de los cuadros depresivos,

pero el estrés no es el único causante de depresión, sino que hace falta la suma de otros factores. Como muestra, las correlaciones entre el estrés y el comienzo de la enfermedad descritas en la mayoría de los estudios están generalmente por debajo de 0.30 y como máximo explican el 10% de la varianza.<sup>28</sup> En las muestras de gemelos de Kendler, el mejor modelo que predecía el 50% de la varianza en la tendencia a presentar depresión mayor estaba formado por sucesos estresantes, factores genéticos, antecedentes de depresión mayor y neuroticismo.<sup>29</sup>

Nuestro estudio coincide con resultados de publicaciones previas, en que la mayoría de los nuevos casos de depresión son provocados por acontecimientos estresantes particularmente amenazantes, que suponen una pérdida o decepción.<sup>30,31</sup> Es importante enfatizar la relevancia de considerar los agentes provocadores en términos de amenaza a una función o a una relación en su conjunto.<sup>32</sup>

Basándonos en hallazgos previos,<sup>16</sup> utilizamos un método que permite una forma personalizada de evaluación del estrés de los acontecimientos considerando el descenso con el tiempo y una evaluación cuantitativa del total de estrés sufrido y sus variaciones entre grupos. Según estos resultados, el período de riesgo previo a la aparición del trastorno es de hasta 7 semanas. Tras conocer el tiempo de máxima discriminación, el método utilizado permite conocer la amenaza residual e investigar cómo evoluciona. Al confluir las adversidades residuales de sucesos que aún no se han extinguido, puede variar la amenaza residual de cada sujeto en cada semana del año previo. Teniendo en cuenta el tiempo óptimo de extinción median-

Tabla 5. Comparación de estadísticos vitales con pérdida o sin ella.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba de la t para la igualdad de medidas						
	F	Sig.	t	df	Sig. (bilateral)	Diferencias de medidas	Error típ. de la diferencia	95 % Intervalo de confianza	
								Inferior	Superior
Av sin pérdida			1.96 8	80.93 8	0.052	78.81658	40.04789	-0.86708	158.5002 4
Av con pérdida			3.83 3	79.08 0	0.000	165.99224	43.30229	79.80254	252.1819 4
TOTAL	17.6 29	169	4.95 7	418	0.000	244.80881	49.38740	147.73021	341.8874 2
			3.82 4	79.18 5	0.000	244.80881	64.02485	117.37517	372.24242 6



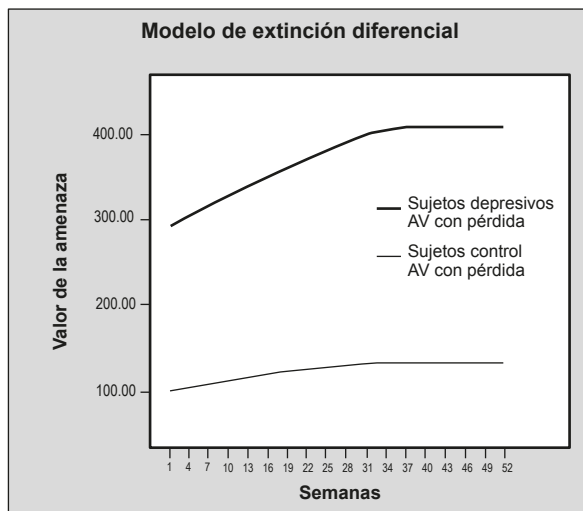


Figura 5. Evolución semanal de la amenaza en la muestra comunitaria mediante la extinción diferencial en los acontecimientos vitales con pérdida.

te el modelo exponencial (10 semanas en nuestro caso para AV sin pérdida), calculamos un valor promedio de la amenaza residual resultando las diferencias, entre pacientes depresivos y controles, estadísticamente significativas.

Destaca en los resultados el hallazgo de que la mejor diferenciación entre grupos se corresponde con tiempos de extinción más elevados, lo que confirma que calculando diferentes tiempos de extinción para distintos tipos de AV se obtiene mejor diferenciación entre pacientes depresivos y controles que con modelos previos.<sup>14</sup> El tiempo de extinción que ofrece una mayor diferenciación entre grupos es el que supone que la extinción se inicia en la semana 13, que no se extingue en el año el 50% del AV y que el tiempo de extinción correspondiente es de 5 semanas. En los AV que no suponen pérdida, el nuevo tiempo de extinción corresponde a 13 semanas.

En nuestro trabajo resultó concluyente que los AV que suponen una importante pérdida presentan una amenaza residual superior al resto de sucesos. La diferencia de medias entre sujetos depresivos y controles fue significativamente más alta en los AV con pérdida. Por tanto, el método de extinción diferencial que segrega los AV en función de la existencia de pérdida o no permite una mejor diferenciación entre sujetos depresivos y controles. Calculando diferentes tiempos de extinción para distintos tipos de AV, es posible diferenciar mejor los pacientes depresivos de los sujetos control. Aquellos AV que suponen una pérdida importante, son los que generan un mayor impacto en la génesis de la enfermedad y tienen un mayor tiempo de extinción que el resto de sucesos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siic.com

**Cómo citar este artículo:** Sierra San Miguel P, Livianos L, Gaminde I, Rojo L. Extinción diferencial de los acontecimientos vitales en pacientes depresivos. *Salud i Ciencia* 19(2):116-21, Jun 2012.

**How to cite this article:** Sierra San Miguel P, Livianos L, Gaminde I, Rojo L. Differential extinction of life events in depressed patients. *Salud i Ciencia* 19(2):116-21, Jun 2012.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Lloyd C. Life events and depressive disorder revisited I. Events as predisposing factors. *Arch Gen Psychiatry* 37:529-35, 1980.
- Paykel ES. Life events, social support and depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 377:50-58, 1994.
- Rojo L, Livianos L, Cervera G, Domínguez A, Reig MJ. The role of stress in the onset of depressive disorders. A controlled study in a Spanish clinical sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37:592-8, 2002.
- Brown GW, Harris TO. Life events and illness. Guilford Press, New York; 1989.
- Dohrenwend BP. Adversity, stress and psychopathology. Oxford University Press, New York; 1998.
- Kessler RC. The effects of stressful life events on depression. *Ann Rev Psychol* 48:191-214, 1997.
- Melges, FT, Bowlby J. Types of hopelessness in psychopathological process. *Arch Gen Psychiatry* 20:690-9, 1969.
- Beck AT, Sethi BB, Turthill R. Childhood bereavement and adult depression. *Arch Gen Psychiatry* 9:295, 1963.
- Brown GW, Harris TO, Peto J. Life events and psychiatric disorders. Part II: nature of causal link. *Psychol Med* 3:159-76, 1973.
- Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scales. *J Psychosom Res* 11:213-8, 1967.
- Paykel ES, Prusoff BA, Uhlenhuth EH. Scaling of life events. *Arch Gen Psychiatry* 25:340-7, 1971.
- Hurts MW, Jenkins CD, Rose RM. The assessment of life change stress. A comparative and

- methodological inquiry. *Psychosomatic Medicine* 40:126-41, 1978.
- Brown GW, Harris TO. Social Origins of Depression: a study of psychiatric disorder in women. Tavistock Publications, London; 1978.
- Surtees PG, Ingham JG. Life stress and depressive outcome: Application of a dissipation model to life events. *Soc Psychiatry* 15:21-31, 1980.
- Surtees PG. Adversity and psychiatric disorder: A decay model. In: Harris T, Brown GW. (Eds), *Life Events and Illness*. Guilford Press, NY, 1989. pp 161-195.
- Livianos L, Rojo L, Cervera G, Domínguez A. Temporal evolution of stress in the year prior to the onset of depressive disorders. *J Affect Disord* 53:253-62, 1999.
- APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. American Psychiatric Association, Washington, DC; 1994.
- Muñoz PE, Vázquez JL, Rodríguez F, Pastrana E, Varo J. Spanish adaptation of the General Health Questionnaire (GHQ) of D. P. Goldberg (a method for identifying psychiatric cases in the community). *Arch Neurol* 42:139-58, 1979.
- Gaminde I, Uribe M, Padro D, Querejeta I, Ozamiz A. Depression in three populations in the Basque country—a comparison with Britain. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 28:243-51, 1993.
- Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale. A preliminary report. *Psychopharm Bull* 9:13-27, 1973.
- Hamilton M. A rating scale depression. *J Neuro Neurosurg Psychiatr* 23:56-62, 1960.

- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32:50-5, 1959.
- Cooper JE, Copeland JRM, Brown GW, Harris TO, Gourley AJ. Further studies on interviewer training and inter-rater reliability of the Present State Examination (PSE). *Psychol Med* 7:517-23, 1977.
- Finlay-Jones R, Brown GW, Duncan-Jones P, Harris TO, Murphy E, Prudo R. Depression and anxiety in the community. *Psychol Med* 10:445-54, 1980.
- Brown GW, Moran P. Clinical and psychosocial origins of chronic depressive episodes I: a community survey. *Br J Psychiatry* 165:447-56, 1994.
- Paykel ES, Myers JK, Dienes MN, Klerman GL, Lindenthal JJ, Pepper MP. Life events and depression: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 21:753-60, 1969.
- Bidzinska EJ. Stress factors in affective diseases. *Br J Psychiatry* 144:161-7, 1984.
- Dohrenwend BS, Egri G. Recent stressful life events and episodes of schizophrenia. *Schizophr Bull* 7:12-23, 1981.
- Kendler KS, Neale MC, Kessler R.C, Heath AC, Eaves LJ. Childhood parental loss and adult psychopathology in women. A twin study perspective. *Arch Gen Psychiatry* 49:109-16, 1992.
- Brown GW, Prudo R. Psychiatric disorder in a rural and urban population: aetiology of depression. *Psychol Med* 11:581-99, 1981.
- Bowlby J. La pérdida afectiva: tristeza y depresión. Paidós, Barcelona; 1983.
- Oatley K, Bolton W. A social theory of depression in reaction to life events. *Psychol Rev* 92:372-88, 1985.

# El inicio temprano de la diabetes tipo 2 representa un grave problema de salud pública

## *Early-onset of type 2 diabetes. A serious public health issue*

Israel Lerman Garber

Médico Internista y Endocrinólogo, Centro Médico ABC, México D.F., México

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 27/4/2012 - Aprobación: 18/5/2012  
Primera edición, www.siicsalud.com: 16/7/2012

Enviar correspondencia a: Israel Lerman Garber, Centro Médico ABC, Consultorio 405, Colonia Las Américas, 01120, México D.F., México  
israelerman@gmail.com



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

### Abstract

Over the last decade, the prevalence of type 2 diabetes and obesity (T2DM) has dramatically increased, and it is in the group of young adult individuals that both medical problems are increasing most rapidly. The definition of early onset T2DM is arbitrary and includes individuals with clinical and metabolic characteristics of T2DM diagnosed before the age of 40. Most of these cases do not differ from those who start with diabetes after this age other than in the earlier age of presentation and, probably, in an increased prevalence of a familial history of the disease (increased genetic predisposition). There is a very strong correlation between diabetes duration and the appearance of late complications of diabetes. In early onset T2DM they become present in individuals that are still in their productive years with the strongest familial, economic and psychosocial impact. Currently, early onset T2DM represents one fifth of all the cases of diabetes in Mexico. A longer duration of the disease and poorer glycemic control in this particular age group contribute to the high prevalence of diabetes-related complications and increased mortality rates.

**Key words:** early onset type 2 diabetes, type 2 diabetes, Mexico

### Resumen

En la última década, la prevalencia de obesidad y en forma paralela de diabetes tipo 2 (DBT2), se ha incrementado en forma drástica y es en el grupo de los adultos jóvenes donde ambos padecimientos crecen con mayor rapidez. La definición de DBT2 de inicio temprano es arbitraria y comprende individuos con características clínicas y metabólicas sugestivas de DBT2 que son diagnosticados antes de los 40 años. La gran mayoría de estos casos no difieren de la DBT2 de inicio más tardío, excepto en su edad de presentación y un probable mayor antecedente familiar de la enfermedad (mayor carga genética). Esto tiene repercusiones muy importantes por existir una correlación muy estrecha entre la duración de la diabetes y la aparición de complicaciones tardías asociadas con la enfermedad. Éstas suelen presentarse en individuos que aún se encuentran en plena edad productiva, con mayor repercusión familiar, económica y psicosocial. En la actualidad, la DBT2 de inicio temprano representa una quinta parte de todos los casos de diabetes en México. Una larga duración y un escaso control glucémico, que es más común en este grupo de edad, contribuyen a una alta prevalencia de complicaciones y una elevada tasa de mortalidad.

**Palabras clave:** diabetes tipo 2 de inicio temprano, diabetes tipo 2, México

### Introducción

La diabetes tipo 2 (DBT2) es un grave problema de salud en México. Las perspectivas actuales resultan alarmantes; su incidencia va en aumento, se presenta a edades más tempranas, el diagnóstico se establece en forma tardía y el tratamiento es muchas veces inadecuado. En la última década, la prevalencia de obesidad, y en forma paralela la DBT2, se ha incrementado en forma drástica y es en el grupo de los adultos jóvenes donde ambos padecimientos crecen con mayor rapidez.<sup>1-5</sup>

La definición de DBT2 de inicio temprano es arbitraria y comprende individuos con características clínicas y metabólicas sugestivas de DBT2 que son diagnosticados antes de los 40 años. La gran mayoría de estos casos no difieren de la DBT2 de inicio después de los 40 años, excepto en su edad de presentación. Esto tiene repercusiones muy importantes por existir una correlación muy estrecha entre la duración de la diabetes y la aparición de complicaciones tardías asociadas con la enfermedad. En la DBT2 de inicio temprano, éstas suelen presentarse en individuos que aún se encuentran en plena edad productiva, con mayor repercusión familiar, económica y psicosocial.

La Encuesta Nacional de Salud 2006,<sup>6</sup> mostró que la prevalencia de diabetes en la población adulta es ya del 14.1%. En el grupo de individuos de entre 20 y 40 años

afecta al 5.8% de estos y representa el 20.6% de todos los casos de diabetes.<sup>4,6,7</sup> Este grupo se caracteriza por una elevada prevalencia de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y alteraciones en los lípidos, muy similar a las informadas en pacientes con DBT2 de inicio después de los 40 años de edad,<sup>6,7</sup> tienden a requerir tratamiento con insulina de manera más temprana y cursan con mayor grado de descontrol metabólico.<sup>5,8</sup> La causa de DBT2 es heterogénea e incluye factores hereditarios, ambientales y de estilo de vida. La gran mayoría de los pacientes con DBT2 de inicio temprano tienen antecedentes familiares de diabetes, sin importar su origen étnico, y cursan con sobrepeso u obesidad.<sup>9,10</sup>

### Prevalencia

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) revisamos los expedientes de todos los pacientes que se atendieron en la clínica de diabetes durante un período de 6 semanas.<sup>11</sup> En total fueron 866 expedientes; 433 pacientes (50%) tenían DBT2 diagnosticada después de los 40 años de edad y 241 individuos (27.8%) tenían DBT2 de inicio temprano. Todos estos enfermos contaban con menos de 40 años al momento del diagnóstico, características clínicas sugestivas de DBT2 y no requirieron insulina dentro de los 2 primeros años a partir del diagnóstico. Ciento cuarenta

pacientes (16.1%) tenían DBT tipo 1 (DBT1), de los cuales al 62% se le estableció el diagnóstico en la infancia o adolescencia, 2.8% tenían DBT secundaria a pancreatitis, 2.3%, relacionada con el uso de esteroides u otros padecimientos y 0.9% de los casos correspondieron a MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Youth*).

Estos datos corresponden a una institución de salud de tercer nivel de atención médica y no es reflejo de las prevalencias de los diferentes tipos de DBT en México, en donde por ejemplo, la DBT1 representa el 1% al 2% y la DBT2 de inicio temprano el 20% de todos los casos de DBT.

La distinción entre DBT1 de inicio tardío y DBT2 de inicio temprano es un reto para el clínico. Los datos que ayudan a distinguir la DBT2 de inicio temprano de la DBT1 de inicio tardío son la obesidad, la asociación con otras manifestaciones de resistencia a la insulina como el síndrome metabólico y la acantosis *nigricans*, los niveles inicialmente normales o elevados del péptido C y la buena respuesta a hipoglucemiantes orales. En México, la DBT1 es poco frecuente y representa probablemente el 1% del total de casos de DBT. Sin embargo, es cada vez más común que pacientes con DBT1 sean obesos y tengan antecedentes familiares de DBT2, lo que dificulta aún más realizar con certeza el diagnóstico del tipo de DBT al que corresponden esos casos en particular.<sup>12,13</sup> En nuestra institución, al ser un hospital de concentración adonde son derivados muchos pacientes con DBT1 de instituciones pediátricas, el 16.1% de la consulta de DBT corresponde a DBT1 (frente al 27.8% con DBT2 de inicio temprano). En algunos centros hospitalarios que atienden pacientes con DBT en la infancia y adolescencia, la DBT2 ya representa la mitad de los casos de DBT, particularmente en grupos étnicos con una mayor carga genética para DBT2.<sup>14</sup>

Los pacientes con DBT2 de inicio temprano son un grupo heterogéneo clínicamente y genéticamente, por lo que se vuelve difícil obtener una clara imagen acerca de la historia natural de la enfermedad. La prevalencia, respecto del total de casos de DBT, de DBT2 de inicio temprano en México de un 20.6%, es mayor que la informada en países desarrollados de Europa que es cercana al 8%<sup>2</sup> y menor que el 26% señalado en grupos de alto riesgo como son algunos grupos indígenas de los Estados Unidos.<sup>15</sup>

### Características clínicas y metabólicas

En un estudio de corte transversal,<sup>11</sup> los pacientes con DBT2 de inicio temprano que son atendidos en la clínica de diabetes del INCMNSZ presentaron las siguientes características clínicas y metabólicas: edad de  $51 \pm 12$  años, 55.9% eran mujeres y 72.5% habían sido obesos. La duración promedio de la diabetes fue de  $18 \pm 11$  años y los niveles de HbA<sub>1c</sub> de  $10 \pm 2.4\%$ . El 64.5% era hipertenso, el 62.7% tenía hipertrigliceridemia y el 61.8%, hipoalfalipoproteinemia. El 79.4% se aplicaban insulina, que se inició en promedio 9 años después de establecido el diagnóstico. Los pacientes tomaban en promedio 5 medicamentos diferentes (polifarmacia) incluyendo estatinas (42.2%), fibratos (51%), antihipertensivos (63.7%) y aspirina (71.6%).

Las características clínicas y metabólicas de los pacientes con DBT2 de inicio temprano informadas en la bibliografía difieren en función de la duración de la DBT y de la edad de presentación. En general, predomina el antecedente familiar de DBT, el antecedente personal de

obesidad y la asociación con otras alteraciones vinculadas con el síndrome metabólico. En el INCMNSZ, cuatro de cada cinco pacientes se aplicaban insulina y la mayoría tenían un muy mal control de su glucemia. El paciente con DBT2 de inicio temprano en otros países, también cursa con mayor descontrol metabólico y requiere insulina en forma mucho más temprana que aquellos con DBT2 de inicio tardío.<sup>1,2,4,5</sup> No se sabe si el uso más precoz de insulina es producto de la falta de control glucémico crónico, la detección tardía de la enfermedad (en un estudio la mitad de sujetos hispanos con DBT de inicio temprano no sabían que tenían la enfermedad),<sup>16</sup> una menor reserva pancreática de insulina o una mayor carga genética para manifestar la enfermedad.

La acantosis *nigricans* estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina se documentó en la mitad de los casos del INCMNSZ y hasta en un 90% de niños y adolescentes de origen hispano o afroamericano con DBT2 en los EE.UU.<sup>16</sup>

Asimismo, hay pacientes con DBT2 de inicio temprano (particularmente en la población afroamericana e hispana) que son diagnosticados como diabéticos después de un episodio de cetoacidosis, lo que sugiere una mayor deficiencia de insulina. En la población del INCMNSZ, el 12.7% de los pacientes presentaron cetoacidosis. En un estudio en la población norteamericana, aproximadamente el 30% de jóvenes adolescentes hispanos con DBT2 se presentaron al diagnóstico con cetoacidosis, y después del inicio del tratamiento recuperaron una buena parte de su capacidad de secreción de insulina, sin requerir la aplicación de ésta por muchos años.<sup>9,10</sup>

### Complicaciones tardías asociadas

Existe controversia sobre si estos pacientes tienen mayor riesgo de manifestar complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas con la DBT que sujetos con DBT2 de inicio más tardío. Varios estudios apoyan esta hipótesis.<sup>1,17,18</sup> En adultos jóvenes de China con DBT2, el 18% eran hipertensos y el 27% tenían albuminuria.<sup>19</sup> Pacientes japoneses de 30 a 40 años de edad con DBT2 de inicio temprano tuvieron una elevada prevalencia de complicaciones microvasculares, incluidas retinopatía proliferativa grave e insuficiencia renal en fase terminal.<sup>20</sup> En Canadá, un estudio de seguimiento a largo plazo (alrededor de 20 años) de pacientes con DBT2 de inicio en la adolescencia, reveló una elevada mortalidad (9%) y morbilidad, con antecedentes de diálisis, ceguera o amputaciones en uno de cada 3 pacientes, pérdidas de embarazos frecuentes (38%) y un muy mal control glucémico.<sup>18</sup> En todos los estudios publicados hasta ahora, destaca y es sumamente alarmante el grado de descontrol glucémico que se observa en estos pacientes, asociado con problemas de depresión y falta de adhesión al tratamiento, que contribuyen a explicar la frecuencia tan alta de complicaciones que se verifica en ellos. La asociación con otras comorbilidades que son parte del síndrome metabólico, contribuye a que las complicaciones particularmente macrovasculares sean significativamente más frecuentes que en la DBT1.

En uno de los estudios<sup>18</sup> se evaluaron también a los padres diabéticos de adolescentes con DBT2. Los niveles de HbA<sub>1c</sub> promedio de los padres fueron sumamente elevados (13%), asociados con una importante disfunción familiar y depresión. En el INCMNSZ, entre los pacientes con antecedentes de DBT en alguno de sus padres, cerca de la mitad de ellos refirieron que habían sufrido de una amputación, ceguera o insuficiencia renal tributaria

de diálisis y muy probablemente relacionado también con un descontrol glucémico crónico importante.

No obstante tratarse de una población relativamente joven (edad promedio de 51 años), la mayoría de los pacientes con DBT2 de inicio temprano del INCMNSZ presentaban ya complicaciones tardías, con evidencias de daño renal en uno de cada dos pacientes, afección grave de la retina y neuropatía periférica sintomática en uno de cada tres; el 16% tenía antecedentes de problemas de pie diabético y el 10% antecedentes de un evento isquémico cardiovascular. Una larga duración de la DBT fue la variable más significativa asociada con la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares. Como se mencionó previamente, la mayoría de los pacientes se encontraban con muy mal control y sólo unos cuantos (9.8%) tuvieron cifras de  $HbA_{1c} < 7\%$ .

Estos estudios tienen el sesgo de que sólo incluyen pacientes que son atendidos en la institución y no nos permite obtener datos de mortalidad, los cuales seguramente serían elevados (la frecuencia de sujetos en tratamiento sustitutivo por IRCT fue mucho menor que la esperada, esto por ser derivados a otra institución o bien porque muchos fallecen sin recibir atención adecuada por esta complicación). Al revisar expedientes de pacientes con DBT2 de inicio temprano con ingresaron hace 20 o 30 años a la institución, se comprueba que el 70% de ellos se perdieron en el seguimiento por la consulta externa, situación similar a la que ocurre en otras entidades de salud en nuestro país,<sup>22</sup> hecho que seguramente obedece a que se trata de pacientes en plena edad productiva y que por su estrato socioeconómico bajo o muy bajo les es muy difícil ausentarse de sus actividades laborales, o bien porque no comprendieron la importancia de llevar un seguimiento médico y mantener los objetivos terapéuticos de control.

Pensar en un adolescente o adulto joven con DBT2, con obesidad, en un entorno socioeconómico pobre, sin una educación adecuada, con padres con malos hábitos de alimentación, obesos, alguno de ellos o ambos con DBT y mal control glucémico crónico, hablan de un muy mal pronóstico y muy pocas posibilidades de incidir en la historia natural de la enfermedad.

### Factores genéticos asociados

En los pacientes con DBT2 de inicio temprano del INCMNSZ, la carga genética de DBT es muy elevada; el 76.2% de los pacientes tenían antecedentes hereditarios en línea directa de la enfermedad. Esta cifra es mayor a la informada en pacientes con DBT2 de inicio después de los 40 años y que es cercana al 60%. En aquellos individuos con DBT2 de inicio temprano con antecedentes de DBT en alguno de sus padres y en los cuales se logró recabar la información, la edad promedio al diagnóstico de la enfermedad del padre fue de  $56 \pm 15$  años y de  $47 \pm 10$  en la madre. Refirieron insuficiencia renal en fase terminal, ceguera o amputaciones en el 17.7% de sus padres y en el 16.7% de sus madres. Los pacientes que tenían antecedentes familiares de DBT en ambos padres (20.6%), se caracterizaron por un menor índice de masa corporal ( $p = 0.03$ ) y una tendencia a menor control glucémico (no significativo). No se vinculó con un inicio aún más temprano de la DBT o con una mayor prevalencia de complicaciones crónicas relacionadas.

Se estudió también la asociación de la DBT2 de inicio temprano con marcadores genéticos. El gen *ABCA1* (por las siglas en inglés de *ATP-binding cassette*) codifica para una proteína de membrana dependiente de ATP,

cuya función es transportar principalmente colesterol y fosfolípidos a través de membrana. La variante R230C de este gen, ha presentado asociaciones significativas en poblaciones mestizo-mexicana con obesidad, síndrome metabólico y DBT2.<sup>23</sup> La frecuencia de los genotipos R230C/C230C, portadores del alelo de riesgo, fue elevada (26.5%) en nuestra población con DBT2 de inicio temprano. Los pacientes con este marcador genético se caracterizaron por un inicio más temprano en la aplicación de insulina ( $5.5 \pm 1.6$  vs.  $10.9 \pm 1.0$  años;  $p = 0.01$ ) y una menor prevalencia de complicaciones microvasculares (RR 0.287, IC 1.04-12.27;  $p = 0.04$ ) y de acantosis *nigricans* (RR 0.339;  $p = 0.038$ ). Estos datos deben de tomarse con mucha reserva ya que para corroborarlos se requieren estudios en un número mayor de pacientes.

Los estudios publicados en el INCMNSZ tienen algunas limitaciones, esto por ser transversales, realizarse en una institución de atención médica de tercer nivel con el sesgo propio en la selección de pacientes, el tamaño reducido de la muestra y por el desconocimiento acerca de qué ocurre con muchos individuos que dejan de acudir a la institución y que son muy difíciles o imposibles de localizar.

### DBT2 de inicio temprano y autoinmunidad

En el estudio de pacientes con DBT2 de inicio temprano realizado en el INCMNSZ, se solicitaron también anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD). Solamente el 3.6% de los pacientes tuvieron anticuerpos positivos; todos ellos tenían características clínicas sugestivas de DBT2, AHF positivos de DBT e iniciaron tratamiento con insulina entre 5 y 10 años después del diagnóstico.<sup>24</sup> Esto sugiere que en nuestro medio, en la población adulta, es poco común lo que se puede llamar DBT doble (DBT2 más DBT1 en un mismo individuo). Esto es diferente en nuestras instituciones pediátricas donde cada vez es más frecuente ver pacientes con DBT1 que a su vez tienen obesidad, ovarios poliquísticos y predisposición genética a DBT2.

### Variables psicosociales

La DBT2 de inicio temprano tiene un gran impacto psicológico, social y económico que conlleva una pérdida de productividad y una mayor demanda de atención médica. Muchos de estos pacientes están deprimidos, lo que favorece un escaso control glucémico y mayores dificultades para aceptar y enfrentar una enfermedad crónica como la DBT.<sup>22</sup> La gran mayoría de los pacientes del INCMNSZ pertenecían a un estrato socioeconómico bajo y uno de cada tres no habían superado la educación primaria. Uno de cada 3 pacientes estaba deprimido y la gran mayoría refería a la DBT como una causa de estrés importante en sus vidas. Las pacientes del sexo femenino, al igual que en otros estudios, se caracterizaron por presentar mayor índice de masa corporal y depresión que los individuos del sexo masculino. La mayoría de los enfermos tenían sobrepeso u obesidad y una regular o mala adhesión al plan de alimentación. En los países desarrollados, la mayoría de los casos de DBT2 de inicio temprano se presentan en minorías, en los estratos socioeconómicos bajos y donde prevalecen la obesidad, la depresión y acceso escaso a los servicios de salud.<sup>16-18,22</sup>

### Conclusiones

La DBT2 de inicio temprano constituye un grave problema de salud pública. Los pacientes se caracterizaron por tener antecedentes familiares positivos de DBT, antecede-

dentales personales de obesidad y comorbilidades asociadas con el síndrome metabólico. La aparición temprana y la larga evolución de la enfermedad, aunado a la falta de control glucémico crónico contribuyen a la alta frecuencia de complicaciones y muy probablemente a las tasas ele-

vadas de mortalidad. Se requieren en forma urgente medidas de salud pública que ayuden a frenar la epidemia de obesidad, promover una mayor actividad física y educación en salud, establecer un diagnóstico temprano de la DBT y favorecer su tratamiento adecuado y oportuno.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siicsalud.com

**Cómo citar este artículo:** Lerman Garber I. El inicio temprano de la diabetes tipo 2 representa un grave problema de salud pública. *Salud i Ciencia* 19(2):122-5, Jun 2012.

**How to cite this article:** Lerman Garber I. Early-onset of type 2 diabetes. A serious public health issue. *Salud i Ciencia* 19(2):122-5, Jun 2012.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

### Bibliografía

- Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 26:2999-3005, 2003.
- King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 21:1414-1431, 1998.
- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 286:1195-1200, 2001.
- Rull JA, Aguilar Salinas CA, Rojas R, Ríos Torres JM, Gómez Pérez FJ, Olaiz G. Epidemiology of type 2 diabetes in Mexico. *Arch Med Research* 36:188-96, 2005.
- Gungor N, Hannon T, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: The complete picture to date. *Pediatr Clin N Am* 52:1579-1609, 2005.
- Aguilar Salinas C, Reyes E, Ordoñez María Luisa, et al. Early-Onset Type 2 Diabetes: Metabolic and Genetic Characterization in the Mexican Population. *J Clin Endocrinol Metab* 86:220-226, 2001.
- Aguilar-Salinas C, Velazquez O, Gómez Pérez F, et al. Prevalence and Characteristics of Early-Onset Type 2 Diabetes in Mexico. *Am J Med* 113:569-574, 2002.
- American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 23:381-389, 2000.
- Neufeld N, Raffel L, Landon C, et al. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 21:80-6, 1998.
- Hale DE, Danney KM. Non-insulin dependent diabetes in Hispanic youth (type 2Y). *Diabetes* 47(Suppl 1):A82, 1998.
- Lerman I, Aguilar Salinas C, Tusié Luna T, Velázquez D, Lobato VM, Osornio FM, Gómez Pérez FJ, Granados J, Villa AR, Velasco ML, Rull Rodrigo JA. Diabetes tipo 2 de inicio temprano. Experiencia en una Institución de tercer nivel de atención médica. *Gaceta Médica Méx* 146(3):179-184, 2010.
- Zimmet P, Turner R, McCarty D, et al. Crucial points at diagnosis: type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22(Suppl 2):B59-64, 1999.
- Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic type I or ketosis-prone type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia* 45:283-285, 2002.
- Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez Beckles GL, Saaddine J, Gregg EW, Williamson DF, Narayan KM. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 136: 664-672, 2000.
- Ríos Burrows N, Geiss L, Engelgau M, Acton K. Prevalence of diabetes among native American and Alaska natives 1990-1997. *Diabetes Care* 23:1786-1790, 2000.
- Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, et al. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents: an emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:709-29, 1999.
- Matthews DR, Wallace TM. Children with type 2 diabetes: the risks of complications. *Horm Res* 57(Suppl. 1):S34-S39, 2002.
- Dean H, Flett B. Natural history of type 2 diabetes diagnosed in childhood: long-term follow-up in young adult years. *Diabetes* 51(S2):A24, 2002.
- Chan JC, Cheung CK, Swaminathan R, et al. Obesity, albuminuria and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Postgrad Med* 69:204-10, 1993.
- Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* 20:844-7, 1997.
- Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev* 85:1343-1372, 2005.
- Lerman I, Lozano L, Villa AR, Hernández-Jiménez S, Weinger K., Caballero AE, Aguilar Salinas C, Velasco ML, Gómez-Pérez FJ, Rull JA. Psychosocial factors associated with poor diabetes self care management in a specialized center in Mexico City. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 58:566-570, 2004.
- Villarreal-Molina MT, Flores-Dorantes MT, Arellano-Campos O, Villalobos-Comparan M, Rodríguez-Cruz M, Miliar-García A, Huertas-Vazquez A, Menjivar M, Romero-Hidalgo S, Wachter NH, Tusié-Luna MT, Cruz M, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S; Metabolic Study Group. Association of the ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant with early-onset type 2 diabetes in a Mexican population. *Diabetes* 57:509-13, 2008.
- Lerman I, Granados J, Aguilar-Salinas C, Lobato M, Villa RA, Velasco ML, Gómez-Pérez FJ. Baja prevalencia de autoinmunidad (anticuerpos antiGAD +) en pacientes adultos con diabetes tipo 2 de inicio temprano. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 18:170-175, 2010.



### Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
- El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com).
- El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
- Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (*QR-code*, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/yzlh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

# La representación neurobiológica de las palabras y sus significados en el cerebro

## *Neurobiological representation of words and their meanings in the brain*



**Julio González Álvarez**

Profesor titular de Psicología del Lenguaje, Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología, Facultad de Ciencias Humanas y Sociales, Universitat Jaume I, Castellón de la Plana, España

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 11/11/2011 - Aprobación: 19/7/2012

Enviar correspondencia a: Julio González Álvarez, Facultad de Ciencias Humanas y Sociales, Universitat Jaume I, E-12071, Castellón de la Plana, España  
gonzalez@psb.uji.es



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

### Abstract

*For a long time neuropsychological research has been the major source of evidence for understanding how language is organized in the human brain. However, modern electrophysiological and neuroimaging techniques provide new data on language processing in the intact brain, showing that language-related processes seem to be much more widely distributed than previously assumed. This article reviews recent evidence about the neurobiological organization of words and their meanings. Current data suggest that words are laid down cortically as neuron webs with different cortical topographies reflecting their meaning, or more precisely, aspects of their reference. For example, different subcategories of action words elicit differential brain responses. We found that reading odour-related words, such as 'cinnamon', 'garlic', or 'jasmine' elicits activation in the primary olfactory cortex; and reading taste-related words, such as 'salt' or 'honey' activates gustatory brain regions. These and other data indicate that word meaning is not confined to just meaning-specific brain regions; rather, it seems likely that semantic representations are distributed in a systematic way throughout the entire brain embodying sensorial and motor information.*

**Key words:** cerebral cartografía, cerebral cortex, magnetic resonance imaging, semantics, psycholinguistics, language

### Resumen

Durante mucho tiempo, la principal fuente de información para entender cómo se organiza el lenguaje en el cerebro fueron los estudios neuropsicológicos. Sin embargo, las técnicas avanzadas de neuroimágenes y electrofisiología proporcionan nuevos datos sobre el procesamiento lingüístico en los cerebros intactos, mostrando que los procesos del lenguaje parecen estar mucho más ampliamente distribuidos de lo pensado hasta entonces.

Este artículo revisa la información reciente sobre la organización neurobiológica de las palabras y sus significados. Los datos actuales sugieren que las palabras se extienden corticalmente como redes de neuronas con diferentes topografías corticales que reflejan su significado, o más exactamente, aspectos de su referencia. Por ejemplo, diferentes subcategorías de palabras de acción dan lugar a diferentes respuestas cerebrales. Así, encontramos que leer palabras relacionadas con el olor, tales como "canela", "ajo" o "jazmín", causa activación en el cortex olfativo primario, y la lectura de palabras relacionadas con el sabor, tales como "sal" o "miel", activa regiones cerebrales del gusto. Estos y otros datos indican que el significado de una palabra no está confinado a una región específica del cerebro; por el contrario, parece probable que las representaciones semánticas se encuentren distribuidas de un modo sistemático a través de todo el cerebro, incorporando información sensorial y motora.

**Palabras clave:** cartografía cerebral, cortex cerebral, imágenes por resonancia magnética, semántica, psicolingüística, lenguaje

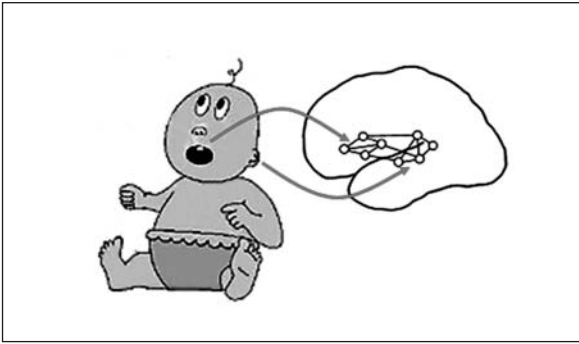
### Introducción

Cualquier persona con una cultura media de bachillerato puede conocer tranquilamente unas 50 mil palabras de su idioma.<sup>1,2</sup> ¿Dónde guarda el cerebro esa ingente información? Y, lo que es más importante, ¿cómo? Dicho de otro modo, ¿de qué manera una palabra, con su significado, "flota" en el tejido nervioso del *cortex*?

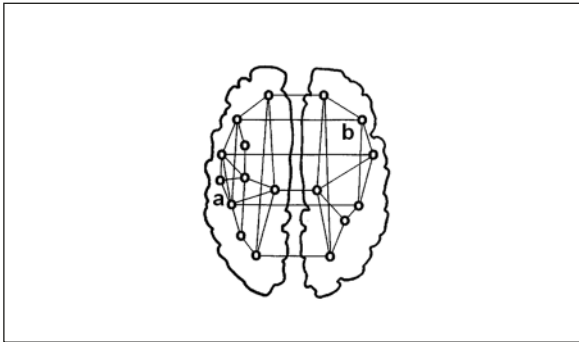
Durante mucho tiempo, los estudios neuropsicológicos de los pacientes con lesiones cerebrales constituyeron la mejor fuente de información para empezar a comprender cómo se organiza el lenguaje en el cerebro. Sin embargo, las modernas técnicas electrofisiológicas y de neuroimágenes nos han proporcionado nuevos y valiosos datos sobre el procesamiento lingüístico en el cerebro intacto. Han venido a confirmar algunas de las viejas hipótesis, pero no todas. La principal diferencia reseñable, de carácter general, es que los procesos relacionados con el lenguaje parecen estar mucho más distribuidos de lo planteado por los modelos clásicos.

### Palabras representadas por webs o redes neuronales

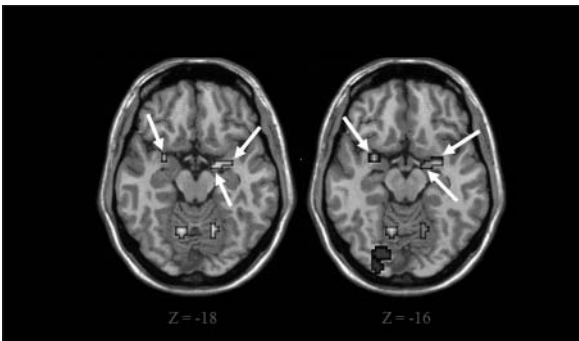
Centrándonos ya en las palabras, la investigación neurocientífica sugiere que cada palabra estaría representada en nuestra corteza cerebral por una red o *web* de neuronas fuertemente interconectadas entre sí y que se activaría como un todo cada vez que activamos esa palabra en nuestra mente. Recobraría actualidad el añejo principio del canadiense Donald Hebb:<sup>3</sup> "Dos neuronas, o sistemas de neuronas, que se activan repetidamente al mismo tiempo, tenderán a quedar 'asociadas', de manera que la activación de una de ellas facilita la activación de la otra". Una consecuencia de este principio es que se formarían lo que Hebb denominó "asambleas de células" o amplios conjuntos de neuronas que tenderían a activarse a la vez y serían la base neurobiológica de gran parte de los procesos perceptivo-cognitivos y, entre ellos, las palabras del lenguaje. En aquel tiempo no se disponía de medios para verificar empíricamente esa hipótesis, hoy sí. Los datos



**Figura 1.** Los procesos de articulación y audición simultánea durante la infancia van creando enlaces neuronales complejos en las áreas del lenguaje.



**Figura 2.** Esquema de una red léxica. La parte a) correspondería a la fonología de la palabra en las áreas "clásicas" del lenguaje en el hemisferio dominante. La parte b) se extiende por el cortex y correspondería al componente semántico (adaptado de Pulvermüller, 1999).



**Figura 3.** Áreas cerebrales activas mientras se leen palabras con connotaciones olfativas, como "canela" o "ajo", después de haber sustraído las activaciones propias de otras palabras neutras (sin connotaciones olfativas, "nube", "pinza", etc.). Se indican con flechas algunas de las estructuras que procesan olores reales (adaptado de González y col., 2006).

sugieren que estas redes o *webs* presentarían patrones de activación basados en dos estados de actividad: ignición y reverberación.

El concepto de ignición, propuesto inicialmente por Braitenberg,<sup>4</sup> plantea que si, en un momento dado, una fracción sustancial de neuronas de una *web* son activadas, éstas comunican rápidamente sus impulsos nerviosos al resto de los miembros neuronales y toda la *web* en su conjunto se activa (se enciende) en décimas de segundo (típicamente, 200 milisegundos).

Una vez encendida, la *web* mantendría su actividad neural durante varios segundos gracias a circuitos reverberantes en su interior. Esta idea conecta con los trabajos del grupo de Abeles<sup>5,6</sup> sobre las denominadas *synfire chains* o subgrupos de neuronas sincronizadas que comunican su actividad a otros subgrupos, formando cir-

cuitos en bucle reverberantes. Mientras la red reverbera y mantiene su actividad neural, la representación mental se halla cognitivamente activa. Y, dicho sea de paso, si una parte de la red queda bloqueada –por enfriamiento artificial en una experimentación con animales– toda la red en su conjunto cae y, paralelamente, la representación se desvanece de la mente (ver aquí los brillantes trabajos de Joaquín Fuster<sup>7,8</sup> en UCLA, con registros de neuronas individuales en macacos mientras ejecutan tareas de recuerdo inmediato).

Esto, que sería aplicable a muchos procesos perceptivos y de memoria, tanto en seres humanos como en animales, también parece serlo a las palabras en el caso del *Homo sapiens*. Nuestro planteamiento comparte el marco teórico defendido por Friedemann Pulvermüller del *Medical Research Council* de Cambridge y otros autores. La idea central es que las palabras consisten en redes funcionales cuya distribución cortical viene determinada por el contenido de su significado. Esto excluye la idea de un centro del significado unificado.

Durante la infancia, el balbuceo y la producción de las primeras palabras requieren actividad neural en las áreas que coordinan y controlan los movimientos articulatorios, ubicadas en el *cortex* motor inferior y en las zonas adyacentes –área de Broca–. Al mismo tiempo, la articulación produce sonidos que activan la corteza primaria auditiva y las regiones próximas, entre ellas la llamada área de Wernicke (Figura 1). La existencia anatómica de haces de fibras robustos entre ambas zonas perisilvianas –en torno a la cisura de Silvio– proporciona el circuito necesario para la formación de complejos enlaces entre ambos dominios en el hemisferio dominante (izquierdo en la mayoría de la población). Gracias al principio de Hebb, la práctica continuada del balbuceo y su escucha simultánea crearía asociaciones complejas o neuroprogramas que estarían en la base de la representación fonológica de las futuras palabras.<sup>9,10</sup> En consecuencia, las palabras vendrían representadas por *webs* o redes léxicas que incluyen (Figura 2), por un lado, neuronas en las áreas perisilvianas (forma fonológica), es decir, las áreas clásicas del lenguaje y, por el otro, neuronas en otras zonas corticales distantes relacionadas con la información semántica de la palabra (punto que trataremos a continuación).

Mientras que la primera parte de la *web* estaría fuertemente lateralizada en el hemisferio dominante, la segunda parte sería bilateral. Hoy existen múltiples evidencias en apoyo de esta hipótesis de las redes léxicas (para una revisión exhaustiva ver la ref. 11).

### La distribución cortical de la red depende del significado de la palabra

Lo que más nos interesa de todo esto es que las redes léxicas, o asambleas neuronales que representan a cada palabra, se distribuyen por el *cortex* de formas diferentes según los significados léxicos. En los últimos años se ha acumulado un importante volumen de información experimental que sugiere que las redes léxicas presentan una organización cortical cuya topografía va a depender en buena medida del tipo de referente semántico. Veamos algunos ejemplos.

#### *Palabras visuales y palabras de acción*

Para muchos de nosotros, el significado de palabras como "ballena", "tiburón", "cebra" y otros animales nos es conocido fundamentalmente a través de experiencias visuales (fotografías, películas, contemplación en

vivo, etc.). Otras palabras, sin embargo, como "tenedor", "martillo" o "tijeras" se refieren a objetos que usamos con cierta frecuencia y de los que disponemos experiencias motoras de acción. Las técnicas de neuroimágenes funcionales muestran que al leer palabras del primer tipo activamos, además de las áreas del lenguaje, zonas corticales encargadas del procesamiento visual (posteriores), mientras que si leemos palabras del segundo tipo se activan áreas anteriores motoras o promotoras.<sup>9,12,13</sup> Asimismo, la lectura de nombres de colores activa zonas posteriores relacionadas con el procesamiento del color.<sup>14,15</sup>

### Verbos de acción

Incluso se han verificado predicciones más refinadas. Los trabajos de Friedmann Pulvermüller y col. demuestran que al leer un verbo de acción como *to pick* (coger), *to grab* (agarrar), *to draw* (dibujar), etc., se activan, por supuesto, las áreas corticales del lenguaje alrededor de la cisura de Silvio izquierda –área perisilviana, pero, además, y esto es lo chocante, se activan también las zonas motoras que representan a la mano-. Los verbos como *to kiss* (besar), *to chew* (mascar), *to blow* (soplar), etc., activan las áreas del rostro y los labios, y los verbos como *to kick* (patear), *to walk* (andar) o *to run* (correr), las áreas de la pierna y el pie.<sup>16-18</sup> Se han obtenido resultados semejantes en distintos trabajos empleando diversas técnicas con los mismos verbos de acción.<sup>19-21</sup> Además, los experimentos con magnetoencefalografía –técnica que ofrece una alta resolución temporal– enseñan que esta activación de las zonas motoras tiene lugar en un plazo de tiempo muy breve (< 200 ms), lo que nos indica que estamos ante procesos automáticos típicos del significado léxico y no de imaginación mental más tardía.<sup>15</sup> Es decir, esto plantea que la información sobre las partes del cuerpo está imbricada dentro de la representación neural del verbo de acción. Más en general, parece que la información motora y somatosensorial del referente está entretrejada con la información fonológica de la palabra y forma parte de su significado.

### Palabras olfativas y gustativas

Dentro de este marco conceptual, colaboramos desde la *Universitat Jaume I* con Friedemann Pulvermüller mediante un estudio de imágenes por resonancia magnética funcional (IRMF) y nos planteamos explorar una nueva modalidad sensorial.<sup>22</sup> Nuestra hipótesis de partida era que la lectura de palabras cuyos significados poseen fuertes connotaciones olfativas implicaría la activación, entre otras regiones, de áreas cerebrales involucradas en el procesamiento de olores reales. Era un planteamiento inédito con esta clase de estímulos. Para ello construimos dos listas de palabras: una formada por términos asociados con olor y otra formada por términos neutros en este aspecto. Se trataba de comparar las activaciones cerebrales durante la lectura de unas y otras.

Para seleccionar los estímulos, un grupo de estudiantes otorgó puntajes (de 1 a 7) a un gran número de nombres y adjetivos según sus asociaciones olfativas. Basándonos en ellas, seleccionamos una lista de 60 palabras olfativas ("ajo", "canela", "cloaca", "flor", "colonia", "sobaco", etc.) con una puntuación alta (promedio 6.0). La lista incluía tanto palabras de valencia positiva como negativa. Por otra parte, seleccionamos una lista de control de 60 palabras neutras ("nube", "gafas", "pinza", "aguja", "tambor", "letra", etc.) cuyos puntajes habían sido muy bajos (promedio 1.2). Ambas listas eran equivalentes en

longitud (número de letras), frecuencia léxica y otras variables psicolingüísticas susceptibles de incidir en los resultados.

En el experimento participaron 23 personas de ambos sexos. La tarea consistió en la lectura pasiva y silenciosa de los estímulos presentados sobre una pantalla en el interior de un Scanner Siemens Avanto de 1.5 teslas (ERESA, Hospital General de Castellón) mientras se registraba la actividad hemodinámica cerebral. La bibliografía científica indica que en la percepción de olores reales intervienen circuitos neurales que incluyen estructuras como el *cortex* piriforme, la amígdala y el *cortex* orbitofrontal. La comparación de los registros magnéticos permitió identificar aquellas áreas que se activaban de forma específica ante las palabras olfativas, pero no ante las palabras neutras de control (Figura 3). Encontramos activaciones diferenciales precisamente en el *cortex* piriforme bilateral y en la amígdala derecha, entre otras áreas.

En otro trabajo cooperativo muy reciente,<sup>23</sup> extendimos la investigación a las palabras con connotaciones semánticas gustativas. Siguiendo en esencia el mismo procedimiento anterior, utilizamos un conjunto de 50 palabras gustativas ("sal", "miel", "uva", etc.) frente a 50 palabras de control ("pinza", "barca", "cactus", etc.). Las activaciones registradas mediante IRMF en un grupo de 59 participantes demostraron que las primeras palabras, al contrario que las segundas, daban valores significativamente superiores en la ínsula anterior, el opérculo anterior y el giro lateral orbitofrontal, estructuras todas ellas involucradas en el procesamiento de los sabores reales.

También recientemente, otro grupo<sup>24</sup> ha obtenido resultados equiparables en palabras con connotaciones auditivas, tales como "teléfono", cuya lectura, según los autores, dio lugar a la ignición de asambleas celulares que abarcaban áreas del lóbulo temporal, comúnmente encargadas de la percepción de los sonidos.

### Conclusiones

¿Qué nos dicen todos estos datos? En principio, parecen señalar que los significados léxicos no se hallan confinados en regiones locales y específicas del cerebro supuestamente especializadas en su procesamiento –un candidato clásico fue la llamada área de Wernicke–, sino que más bien las representaciones neurales de las palabras emergen ampliamente distribuidas a lo largo y ancho de la corteza cerebral. La segunda conclusión es que la topografía cortical de estas representaciones resulta, al menos en las palabras concretas, altamente dependiente de la naturaleza del referente semántico.

Siempre hemos pensado en los significados como algo abstracto, amodal, desligado del terreno (*ground*) de las sensaciones y las acciones motoras. Pero lo que el cerebro nos indica es que incorpora y entretreje esta información de bajo nivel en la construcción de los elevados significados. Una información que en última instancia es corporal tiene que ver con nuestras sensaciones y movimientos. Cuando aprendemos las palabras, además de los circuitos responsables de su forma fonológica y articulatoria, activamos en estrecha vecindad temporal otras áreas encargadas de la información sensorial y motora procedente de nuestras experiencias con el objeto referenciado. Esta coactivación casi simultánea llevaría, por el principio de Hebb, a la creación de redes léxicas o asambleas neuronales que incorporan estos componentes somomotores, como parte del significado, junto a los componentes fo-



nológicos y articulatorios de la palabra. Imagine que la primera vez que escuchó y aprendió la palabra "taza" –quizá de su madre, se quemó con el chocolate caliente–. Probablemente para usted, y esto es especulativo, el significado de "taza" incorpora algunas –no necesariamente todas– de las estructuras que procesan la sensación de calor (ejemplo modificado de Damasio).

Este enfoque de los significados léxicos anclados en información corporal se encuentra en plena sintonía con

algunos de los enfoques actuales que están ganando más terreno en la caracterización de los procesos cognitivo-perceptivos, tales como el de las zonas de convergencia y divergencia de Antonio Damasio,<sup>25</sup> el marco del *embodiment cognition*<sup>26</sup> o el de la *grounded cognition*.<sup>27</sup> Evidentemente, nos queda un largo camino para llegar a entender cabalmente cómo maneja el cerebro los significados, pero es seguro que estos primeros pasos apuntan en la buena dirección.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siicsalud.com

**Cómo citar este artículo:** González Álvarez J. La representación neurobiológica de las palabras y sus significados en el cerebro. *Salud i Ciencia* 19(2):126-9, Jun 2012

**How to cite this article:** González Álvarez J. Neurobiological representation of words and their meanings in the brain. *Salud i Ciencia* 19(2):126-9, Jun 2012

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

#### Bibliografía

- Denes G. *Talking Heads. The Neuroscience of Language*. Psychology Press; 2011.
- Levitt WJ. *Speaking. From Intention to Articulation*. Cambridge, MA:MIT; 1989.
- Hebb DO. *The Organization of Behavior. A Neuropsychological Theory*. Wiley, New York; 1949.
- Braitenberg V. *Cell assemblies in the cerebral cortex*. In: *Theoretical Approaches to Complex Systems* (Heim R, Palm G, eds), Lecture notes in biomathematics, vol. 21. pp. 171-188. Berlin: Springer; 1978.
- Abeles M. *Corticons - Neural Circuits of the Cerebral Cortex*. Cambridge University Press; 1991.
- Abeles M, Bergman H, Gat I, Meilijson I, Seidemann E, Tishby N, Vaadia E. Cortical activity flips among quasi-stationary states. *Proc Natl Acad Sci* 92:8616-20, 1995.
- Fuster JM. Network memory. *Trends Neurosci* 20:451-9, 1997.
- Fuster JM. Memory networks in the prefrontal cortex. *Prog Brain Res* 122:309-16, 2000.
- Pulvermüller F. Brain reflections of words and their meaning. *Trends Cogn Sci* 5:517-524, 2001.
- Pulvermüller F. Brain mechanisms linking language and action. *Nat Rev Neurosci* 6:576-582, 2005.
- Pulvermüller F. Meaning and the brain: The neurosemantics of referential, interactive, and combinatorial knowledge. *J Neurolinguistics* 25(5):423-459, 2011.
- Martin A, Wiggs CL, Ungerleider LG, Haxby JV. Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature* 379:649-652, 1996.
- Pulvermüller F, Lutzenberger W, Preissl H. Nouns and verbs in the intact brain: evidence from event-related potentials and high-frequency cortical responses. *Cereb Cortex* 9:498-508, 1999.
- Martin A, Haxby JV, Lalonde FM, Wiggs CL, Ungerleider LG. Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science* 270:102-105, 1995.
- Moscoso del Prado Martín F, Hauk O, Pulvermüller F. Category specificity in the processing of color-related and form-related words: an ERP study. *Neuroimage* 29:29-37, 2006.
- Hauk O, Johnsrude I, Pulvermüller F. Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron* 22:301-307, 2004.
- Pulvermüller F, Fadiga L. Active perception: sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nat Rev Neurosci* 11:351-60, 2010.
- Pulvermüller F, Shtyrov Y, and Ilmoniemi RJ. Brain signatures of meaning access in action word recognition. *J Cogn Neurosci* 17:884-892, 2005.
- Pulvermüller F, Härle M, Hummel F. Walking or talking? Behavioral and neurophysiological correlates of action verb processing. *Brain Lang* 78:143-168, 2001.
- Pulvermüller F, Shtyrov Y, Kujala T, Näätänen R. Word-specific cortical activity as revealed by the mismatch negativity. *Psychophysiology* 41:106-12, 2004.
- Shtyrov Y, Hauk O, Pulvermüller F. Distributed neuronal networks for encoding category-specific semantic information: the mismatch negativity to action words. *Eur J Neurosci* 19:1083-92, 2004.
- González J, Barros-Loscertales A, Pulvermüller F, Meseguer V, Sanjuán A, Belloch V, Avila C. Reading cinnamon activates olfactory brain regions. *Neuroimage* 32:906-12, 2006.
- Barros-Loscertales A, González J, Pulvermüller F, Ventura-Campos N, Bustamante JC, Costumero V, Parcet MA, Avila C. Reading salt activates gustatory brain regions: fMRI evidence for semantic grounding in a novel sensory modality. *Cereb cortex* (Epub), Nov 2011.
- Kiefer M, Sim EJ, Herrnberger B, Grothe J, Hoenig K. The sound of concepts: four markers for a link between auditory and conceptual brain systems. *J Neurosci* 28:12224-30, 2008.
- Meyer K, Damasio A. Convergence and divergence in a neural architecture for recognition and memory. *Trends Neurosci* 32:376-82, 2009.
- Glenberg AM. *Embodiment as a unifying perspective for psychology*. Wiley Interdisciplinary; 2010.
- Barsalou LW. *Grounded cognition*. *Annu Rev Psychol* 59:617-645, 2008.



1980 - 2012

#### Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
  - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com).
  - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
  - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (*QR-code*, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/yzlh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.

# Estudio de la incidencia de gingivitis en gestantes del primer y tercer trimestre por medio del índice de sangrado gingival

## *Study of the incidence of gingivitis in first and third trimester pregnancies by using the gingival bleeding index*



**Judith Ethel Baudo**  
Profesora Adjunta de Patología y Clínica Estomatológica,  
Facultad de Odontología, Universidad Nacional  
de La Plata, La Plata, Argentina

**Sonia B. Tosti**, Profesora Titular, Facultad de Odontología, Universidad  
Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

**Patricia Ercilia Allegretti**, Profesora Asociada, Facultad de Ciencias  
Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina


Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 16/12/2011 - Aprobación: 19/6/2012

Enviar correspondencia a: Judith Ethel Baudo,  
Calle 11 e/531 y 532 N° 28, Tolosa, La Plata,  
Argentina  
drabaudo@yahoo.com.ar

 Bibliografía completa, especialidades  
médicas relacionadas, producción  
bibliográfica y referencias  
profesionales de las autoras,  
autoevaluación.

### Abstract

*Gingival inflammation is frequently observed in pregnancy due to the increase of female sex hormones in the circulation. Gingivitis severity increases in the second month of gestation, peaking in the eighth. The objectives of this study were to determine the level of gingival bleeding between the first and eighth month of pregnancy, set the period of highest incidence and severity of gingival bleeding and correlate this finding with the increase of sex hormones in the circulation. A transverse study was conducted on a sample of 60 women who were enrolled in the first trimester of pregnancy, and a control group of 120 pregnant women of the same age characteristics. Prophylactic therapy was performed and when the pregnancies ended the first trimester plaque was controlled, and the gingival bleeding index and hormone dosage were obtained in the whole sample. At the beginning of the third trimester of pregnancy, prophylactic therapy was repeated, and at the end, plaque was controlled, and gingival bleeding index and hormonal dosage were obtained. The coexistence of an inhibition of inflammatory cell function and increased progesterone levels decrease the inflammatory response against plaque, thus exacerbating the gingival situation.*

**Key words:** gingivitis, progesterone, estrogen, bacterial plaque

### Resumen

La inflamación gingival que se observa frecuentemente en el embarazo obedece al incremento de hormonas sexuales femeninas en la circulación. La gingivitis aumenta en gravedad a partir del segundo mes de gestación, alcanzando su máxima en el octavo. Los objetivos de este trabajo fueron determinar el nivel de sangrado gingival entre el primer y octavo mes de gestación, establecer el período de mayor incidencia y gravedad del sangrado gingival y correlacionarlo con el incremento de hormonas sexuales en la circulación. Se realizó un estudio transverso en una muestra de 60 mujeres que se encontraban cursando el primer trimestre del embarazo y un grupo testigo de 120 mujeres no embarazadas de iguales características etarias. Se les hizo terapia de profilaxis, cuando las embarazadas finalizaban el primer trimestre de gestación se realizó control de placa, índice de sangrado gingival y determinación hormonal en toda la muestra. Al iniciarse el tercer trimestre de gestación se repitió la terapia de profilaxis y, al finalizar aquél, controles de placa, sangrado gingival y determinación hormonal. La coexistencia de una inhibición de la función de las células inflamatorias y el aumento de los niveles de progesterona disminuyen la respuesta inflamatoria contra la placa bacteriana exacerbando el cuadro gingival.

**Palabras clave:** gingivitis, progesterona, estrógenos, placa bacteriana

### Introducción

Durante el embarazo, la pubertad y el ciclo menstrual se observa con frecuencia hiperplasia e inflamación gingival, coincidentes con el incremento de las hormonas sexuales. En la embarazada se observa un aumento de los niveles plasmáticos de estrógenos y progestágenos (estriol y progesterona). Además, la placenta actúa como órgano endocrino produciendo gonadotropina coriónica, somatomamotropina o lactógeno placentario, estrógenos y progesterona, así como andrógenos y hormonas corticales. La relación entre la alteración gingival y el aumento hormonal resulta polémica; para algunos autores como Willerhausen,<sup>1</sup> Samant<sup>2</sup> o Cohen,<sup>3</sup> la relación parece clara, pero otros, como O'Neil<sup>4</sup> la ponen en duda.

En las embarazadas la gingivitis se manifiesta a partir del segundo mes de gestación y alcanza el máximo en

el octavo. Se localiza con más frecuencia a nivel de los molares y en los dientes anteriores, aumentando la movilidad y la profundidad de las bolsas periodontales. Las manifestaciones clínicas se intensifican a partir del segundo mes de embarazo coincidentemente con el incremento de los niveles circulatorios de estrógenos y progesterona; esta última con un efecto directo sobre la microvascularización de la encía. Los estrógenos más abundantes en la embarazada son el estriol, la estrona y el estradiol. Parece ser que modifican la queratinización del epitelio gingival, producen hiperplasia en el estrato germinativo, alteran las elongaciones del tejido conectivo, provocan degeneración nuclear en las células epiteliales y discreta inflamación de la lámina propia; todo lo anterior, unido a los cambios vasculares, predispone a una respuesta más notoria

frente a los efectos irritantes de la placa. A partir del octavo mes estos niveles aumentan más, exacerbándose la gingivitis. Por otra parte, la reducción de la concentración de estas hormonas en sangre, casi al final del embarazo, se acompaña de un mejoramiento importante del cuadro gingival; esto permite establecer la relación entre la respuesta gingival y la concentración de hormonas sexuales en sangre. Además, los mecanismos inmunológicos cumplen un papel fundamental en la aparición de la gingivitis. Varios estudios indicaron que la inflamación gingival resulta de una transformación de la flora subgingival a un estado más aerobio; de hecho, se halló que la proporción anaerobio-aerobio aumenta significativamente en las semanas 13 y 16 de gestación y permanece axial hasta el tercer trimestre. *Bacteroides intermedius* quintuplica su proporción en la placa bacteriana, y su aumento se relaciona con el incremento de estrógenos y progesterona, ya que estas hormonas pueden sustituir a la menadiona como factor de crecimiento esencial para estos microorganismos. También se observa un incremento de bacilos anaerobios gramnegativos cuando la hemorragia gingival es máxima. En las embarazadas las encías se presentan frecuentemente edematosas, hiperplásicas, brillantes y de color rojo oscuro, con tendencia al sangrado profuso ante el menor estímulo. Estos cambios se observan en encía marginal y papila interdientaria. El cuadro se agrava en el segundo y tercer trimestres, cuando se agudiza la movilidad dentaria provocando migraciones. El granuloma piógeno, llamado tumor del embarazo en mujeres grávidas, aparece en un 0.5% de las embarazadas, básicamente a nivel anterior de la zona vestibular superior. Aunque se ha relacionado clásicamente con los tejidos bucales, también ha sido descrito en otras localizaciones, como la mucosa nasal. Es asintomático y suele aparecer en zonas afectadas por gingivitis inflamatoria y presencia de placa. La base de implantación puede ser pediculada o sésil, y es característica su aparición en las papilas interdientarias. Se sugiere que la gingivitis obedece a trauma o irritación, como la placa bacteriana y el incremento de los niveles de hormona que exageran la respuesta. Esta sintomatología desaparece luego del parto debido probablemente a la disminución del nivel circulatorio de hormonas sexuales que favorece el restablecimiento de la flora bacteriana anaerobia.<sup>5-8</sup>

El sangrado gingival se ha evaluado cualitativamente y cuantitativamente mediante distintos índices que establecen su grado de gravedad. La hemorragia gingival es una indicación temprana de gingivitis y de su secuela, la periodontitis.

Entre los índices de sangrado gingival más utilizados se encuentra el índice de Muhleman, que determina la cantidad de sangrado en el surco gingival durante el sondaje y analiza el aspecto clínico de la encía marginal. La evaluación va de 0 a 5. El grado 0 indica ausencia de sangrado y el 5, hemorragia espontánea y al sondaje con edema grave, con ulceración o sin ella, pasando por distintos estadios de gravedad. El índice de hemorragia gingival Ainamo, diseñado para ser utilizado en el consultorio por el práctico generalista, evalúa la gravedad en grado 1, sangrado en punto; grado 2, en línea y punto; grado 3, triángulo; grado 4, hemorragia profusa. El índice gingival de Loe y Silness, índice 0, encía normal; índice 1, inflamación, poco cambio de color y escaso edema, sin hemorragia; índice 2, inflamación moderada, enrojecimiento, edema y hemorragia a la palpación; índice 3, grave inflamación con edema y enrojecimiento, ulceración y

hemorragia espontánea. El índice de sangrado gingival de Carter y Barnes investiga la presencia o ausencia de hemorragia gingival sólo en espacios interproximales utilizando hilo dental. El índice de puntos hemorrágicos de Lenox y Kopczyk fue elaborado para evaluar la higiene bucal del paciente mediante la presencia o ausencia de hemorragia en superficies interproximales, vestibular y lingual, empleando una sonda que se mueve horizontalmente a lo largo del surco gingival en todo el cuadrante, observándose si hay hemorragia a los 30 segundos.<sup>9</sup>

## Objetivos

Determinar el nivel de sangrado gingival entre el primer y octavo mes de gestación, establecer el período de mayor incidencia y gravedad del sangrado gingival y correlacionar el sangrado con el incremento de hormonas sexuales en la circulación.

## Metodología

Se realizó un estudio transversal en la Unidad Sanitaria 44 Ramón Carrillo, sita en la calle 19 e/122 bis y 123, localidad de Berisso, con una muestra de 180 pacientes, 60 mujeres que cursaban el primer trimestre de embarazo y un grupo testigo de 120 mujeres no embarazadas, de iguales características etarias. Las condiciones de inclusión fueron: rango de edad comprendido entre 18 y 30 años; se admitieron todas aquellas que presentaron un estado periodontal óptimo o gingivitis con gingivorragia, pero que al sondeo no tuvieron bolsa periodontal patológica que hiciera sospechar compromiso óseo; las embarazadas no tuvieron más de un mes de gestación y fueron primerizas. Se caracterizó la muestra de acuerdo con las variables: sangrado gingival y aspecto clínico de la encía. Todas las mujeres estudiadas estuvieron libres de factores locales de predisposición de gingivitis, como presencia de tártaro supragingival o infragingival, apiñamiento de piezas dentarias, destrucción coronaria que compromete el área cervical, la integridad de la encía libre y la papila interdientaria, prótesis dentales desadaptadas o restauraciones desbordantes.

A todas las mujeres se les realizó terapia básica de profilaxis, que consistió en utilización de revelador de placa bacteriana y enseñanza de cepillado (oportunidad y frecuencia), para eliminar otras causas etiológicas de gingivitis. A los 2 meses de la terapia de profilaxis, al finalizar el primer trimestre de gestación de las embarazadas, a toda la muestra se le hizo un control de placa bacteriana, índice de sangrado gingival y determinación hormonal con la técnica de radioinmunoanálisis (RIA), sistema que está relacionado con la cuantificación *in vitro* de trazas de sustancias no hormonales y hormonales existentes en la sangre y otros líquidos corporales. El RIA es una técnica de análisis en el que una pequeña cantidad de sustancia marcada con radioactivos es desplazada de su unión específica por otra similar no marcada que va a competir con la primera. Al sistema de fijación elegido se le agrega una cantidad determinada de antígeno marcado, posteriormente se le agrega una cantidad establecida de antígeno sin marcar, o sea el suero problema, y así se establece la competencia por los sitios de unión del anticuerpo. Sigue la incubación a 37°C, procediendo a los lavados mediante los cuales se realiza la separación del antígeno unido y del libre. De la cantidad de antígeno marcado fijado a diferentes concentraciones se hace una curva que permite encontrar cualquier concentración de antígeno no marcado que sea desconocido. El isótopo

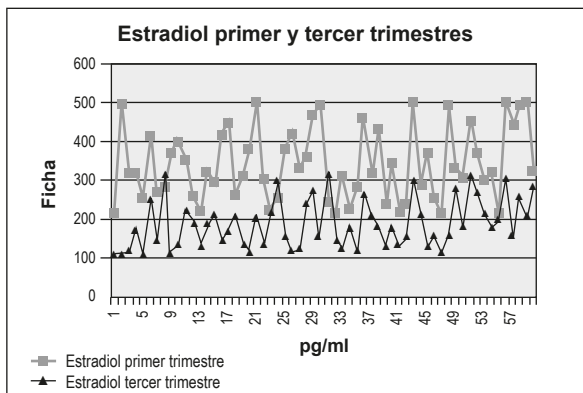


Figura 1. Comparación de la determinación de estradiol en el primer y tercer trimestres.

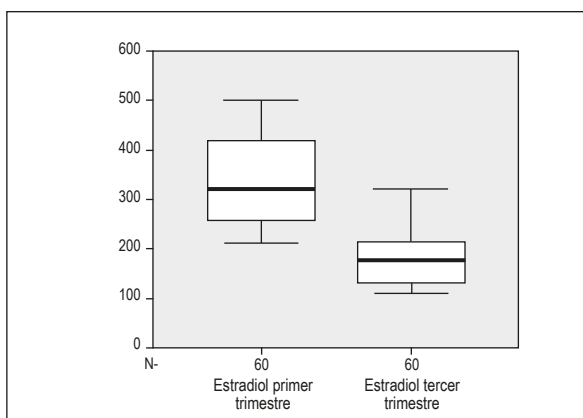


Figura 2. Prueba de la *t* de las determinaciones de estradiol en el primer y tercer trimestres.

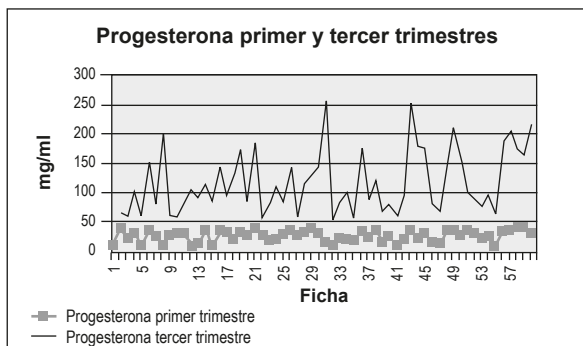


Figura 3. Comparación de la determinación de progesterona en el primer y tercer trimestres.

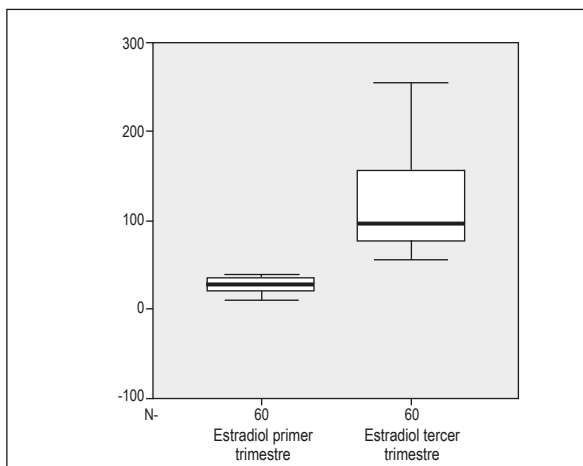


Figura 4. Prueba de la *t* de las determinaciones de progesterona en el primer y tercer trimestres.

más utilizado para marcar hormonas es el I125, I131, la vida media es de alrededor de 60 días y permite gran actividad específica pero no requiere uso inmediato de análisis. Se necesitan diversas sustancias recolectoras o limpiadoras que se emplean para saturar y limpiar sitios de absorción física y minimizar las pérdidas de reactivos críticos en plástico o vidrio. También se deben incluir inhibidores de la proteasa para eliminar la susceptibilidad de glucagón y hormona adrenocorticotropa a las proteólisis por enzimas normalmente presentes en el plasma.

Se utilizó el índice de hemorragia simplificado, que empleó una sonda periodontal milimetrada de Michigan, de aproximadamente 12 mm, para explorar bolsas periodontales y hendidura gingival. La técnica de sondeo se realizó de mesial a distal por vestibular y de distal a mesial por palatino y lingual. Se estableció como grado 0, ausencia de sangrado; grado 1, sangrado gingival. Para la determinación del grado se esperaron 30 segundos luego del sondaje. La evaluación fue sólo de carácter cualitativo (presencia o ausencia de sangrado).

Se realizaron mediciones de los niveles séricos de estradiol y progesterona, en las no embarazadas en período preovulatorio y sin ingesta de anticonceptivos. Para la medición del estradiol se tomó una muestra de sangre a las participantes entre las 7 y las 8 de la mañana después de un ayuno de al menos 10 horas y con 15 minutos de reposo previo a la punción venosa. La sangre se recolectó en 2 tubos sin anticoagulante y la muestra se centrifugó a 1 500 rpm durante 10 minutos a temperatura de 4°C. El suero se separó y se dividió en alícuotas de 500 µl que permanecieron almacenadas a -35°C hasta la realización de los inmunoensayos. El estradiol se determinó por radioinmunoensayo; la sensibilidad de este ensayo fue 8 pg/m y el coeficiente de variación intraensayo e interensayo fue de 4.1% y 8.6%, respectivamente. Las determinaciones de progesterona se realizaron mediante la monitorización de su metabolito, el pregnanodiol urinario, medido directamente mediante radioinmunoensayo. Para esta medición se requirió una muestra de orina de 24 horas respetando las siguientes instrucciones: el día 1, orinar en la taza del baño al levantarse en la mañana. Luego, recoger toda la orina en un recipiente especial durante las siguientes 24 horas. El día 2, orinar en el recipiente en la mañana al levantarse. Tapar el recipiente y guardarlo en el refrigerador o en un sitio fresco durante todo el período de recolección. Marcar el recipiente con el nombre, la fecha y la hora de terminación.

A los 3 meses del primer control, al iniciarse el tercer trimestre de gestación, se repitió la terapia básica de profilaxis; 3 meses después, finalizando dicho trimestre, se repitieron los controles de placa, sangrado gingival y determinación hormonal en toda la muestra.

Los datos fueron sistematizados en tablas *ad hoc*.

Se entrecruzaron los grados de sangrado hallados con las determinaciones hormonales.

## Resultados

### Al terminar el primer trimestre de gestación

Utilizando el índice de Loe y Sillnes en las mujeres no embarazadas se detectó enfermedad gingival grado leve en todos los casos (60 mujeres [100%]); en las embarazadas, grado leve en el 38% (23) y grado moderado en el 62% (37). La determinación hormonal en las mujeres no embarazadas en período preovulatorio fue de entre 21.1 y 74.6 pg/ml para el estradiol y de entre 1.3 y 14.7 ng/ml para la progesterona. En las embarazadas, los valores de

estradiol fueron de entre 215 y 500 pg/ml y de la progesterona, de entre 9 y 38.6 ng/ml.

### Al finalizar el tercer trimestre

Utilizando el índice de Loe y Sillnes en las mujeres no embarazadas se detectó enfermedad gingival grado leve en el 90% (54), en el 10% (6) no se detectó gingivitis; en las embarazadas, grado leve en el 80% (48) y moderado en el 20%.<sup>12</sup> La determinación hormonal en las mujeres no embarazadas fue de entre 23.3 y 80.9 pg/ml para el estradiol y de entre 1.5 y 13.4 ng/ml para la progesterona. En las embarazadas, el valor de estradiol fue de entre 110 y 320 pg/ml y de la progesterona, de entre 55 y 255 ng/ml.

### Análisis de los datos

Sobre 60 registros, de acuerdo con el índice Loe y Sillnes, en el primer trimestre el 38% (23/60) correspondió a la clasificación leve, de las cuales el 87% (20/23) se mantuvieron en esa misma categoría en el último trimestre y el 13% (3/23) pasó a la categoría de moderado.

Correspondían en el primer trimestre a la categoría de moderado el 62% (37/60) de las fichas, de las cuales el 27% (10/37) se mantuvo en esa misma categoría en el último trimestre y el 73% (27/37) pasó a la categoría leve.

### Estradiol

Al aplicar la prueba de la *t* para muestras relacionadas se observan diferencias significativas entre ambas mediciones ( $p < 0.01$ ) (Figuras 1 y 2).

### Progesterona

Al aplicar la prueba de la *t* para muestras relacionadas se observan diferencias significativas entre ambas mediciones ( $p < 0.01$ ) (Figuras 3 y 4).

### Conclusiones

Teniendo en cuenta estos resultados podemos decir que la coexistencia de una inhibición de la función de las células inflamatorias y el aumento de los niveles de progesterona disminuye la respuesta inflamatoria contra la placa bacteriana exacerbando el cuadro gingival.

Se ha podido disminuir la incidencia de las complicaciones de la gingivitis del embarazo controlando la enfermedad activa y eliminando problemas potenciales que podrían surgir al final del embarazo.

Mediante la profilaxis, la enseñanza de cepillado y el control de placa bacteriana se han logrado disminuir el efecto que los cambios hormonales producen en la encía y la incidencia de la pérdida de piezas dentarias.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siic.salud.com

**Cómo citar este artículo:** Baudo JE, Tosti SB, Allegretti PE. Estudio de la incidencia de gingivitis en gestantes del primer y tercer trimestre por medio del índice de sangrado gingival. *Salud i Ciencia* 19(2):130-3, Jun 2012.

**How to cite this article:** Baudo JE, Tosti SB, Allegretti PE. Study of the incidence of gingivitis in first and third trimester pregnancies by using the gingival bleeding index. *Salud i Ciencia* 19(2):130-3, Jun 2012.

*Las autoras no manifiestan conflictos de interés.*

### Bibliografía

1. Willerhausen B, Lemmen C. Glucosaminoglykan synthese menschlicher Gingivafibroblasten unter dem Einfluss von Östradiol and Progesteron. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* 42:995-998, 1987.
2. Samant A, Malik CP, Chabra SK, Devi PK. Gingivitis and periodontal disease in pregnancy. *J Periodont* 47:415-419, 1976.
3. Cohen DW, Friedman L, Shapiro J. A longitudinal investigations of the periodontal changes during

pregnancy. *J Periodont* 40:563-570, 1969.

4. O'Neil TCA. Plasma cell hormone levels and gingivitis and pregnancy. *J Periodontol* 50:279-281, 1975.

5. Díaz-Guzmán LM, Castellanos-Suárez JL. Lesiones de la mucosa bucal y comportamiento de la enfermedad periodontal en embarazadas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 9:430-437, 2004.

6. Ferreiro F. Embarazo y las encías. *Rev Fed Odontol Colomb* 20(3):23, 2003.

7. Rodríguez HE, López S. El embarazo. Su relación con la salud bucal. *Rev. Cubana Estomatol* 40(2), 2003.

8. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Yu SM. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstet Gynecol Surv* 62:605-615, 2007.

9. Ferri FF. Ferri's Clinical advisor: instant diagnosis and treatment. Ed. St. Louis, Mo: Mosby; 447-448, 2005.

# Acromegalia: casuística y alternativas de tratamiento

## Acromegaly casuistics and alternative treatments



**Graciela Gómez Martínez**  
Médica Endocrinóloga, Unidad Médica de Altas Especialidades en Salud 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

**Ignacio Alejandro Martínez Delgado**, Médico  
Endocrinólogo, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 6/7/2011 - Aprobación: 8/11/2011  
Primera edición, www.siicsalud.com: 5/12/2011  
Segunda edición, ampliada y corregida:  
21/5/2012

Enviar correspondencia a: Graciela Gómez  
Martínez, Lincoln esquina Gonzalitos S/N,  
México DF, México  
graciela\_gomez\_mtz@hotmail.com

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

### Abstract

**Introduction:** Acromegaly is characterized by elevated growth hormone (GH) and IGF-1 levels. Treatment is surgical. Drug therapy or pituitary gland radiation therapy are used for symptom control. **Objective:** To determine disease importance, make an accurate diagnosis, avoid complications and refer to the specialist. **Methods:** Patient files were sorted as follows: untreated, operated on, radiated or treated with octreotide (OCT LAR) from 1990-2010. Cure was defined as suppression of GH < 1.0 ng/ml at 3-12 months postsurgery. The disease was controlled after a minimum of 6 months treatment with safe levels (GH < 2.5 ng/ml) and normal levels of IGF-1 for both age and gender. Active patients were those who did not meet the criteria or were recently diagnosed. **Results:** Clinical files of 109 patients were reviewed (3 discarded due to death). Eighty six patients underwent surgery (73%), 60 with active disease (75%). There were 37 microadenomas and 69 macroadenomas (65 females and 41 males). Comorbidities included prediabetes, type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. Biochemical cure rate was 25%. Rate for control with OCT LAR was 27%. **Conclusions:** The gold standard for treatment is still surgical. Metabolic syndrome increases cardiovascular risk. Cure rate increased from 7% to 20% and for disease control was 27%.

**Key words:** acromegaly, growth hormone, treatment

### Resumen

**Introducción:** La acromegalia se caracteriza por elevación de los niveles de hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1). Su tratamiento puede ser quirúrgico, médico o por radiación hipofisaria para el control de los síntomas. **Objetivo:** Dar a conocer la importancia de la enfermedad, hacer diagnóstico oportuno, evitar complicaciones y exhortar al envío al especialista. **Material y métodos:** Expedientes de pacientes con acromegalia no tratados, operados, irradiados o en tratamiento médico con octreotida de acción prolongada (OCT LAR) entre 1990 y 2010. Categorías: curación: supresión de GH > 1.0 ng/ml a los 3-12 meses luego de la cirugía; controlados: mínimo 6 meses de tratamiento, niveles seguros de GH (media) < 2.5 ng/ml; en ambos niveles de IGF-1 normales para edad y sexo; activos, quienes no cumplan estos criterios o estén recién diagnosticados. **Resultados:** Se analizaron 109 expedientes (se descartaron tres por defunción); 7.2 pacientes por año; 80 fueron tratados quirúrgicamente (73%); 60 activos (75%); edad promedio: 47.5 años (rango 18-76); se detectaron 37 microadenomas y 69 macroadenomas; 65 mujeres, 41 varones, relación de 1.5:1; comorbilidades: prediabetes, diabetes tipo 2 e hipertensión arterial; tasa de cura bioquímica: 25%; tasa de control con OCT LAR: 27%. **Conclusiones:** El tratamiento de elección continúa siendo quirúrgico; los componentes del síndrome metabólico aumentan el riesgo cardiovascular. La curación se incrementó del 7% al 20% y el control un 27%.

**Palabras clave:** acromegalia, GH, IGF-1, tratamiento

### Introducción

La prevalencia de acromegalia ha sido estimada en 40-70 casos por millón de habitantes; su incidencia es de 3 a 4 nuevos casos por año, y la edad promedio de diagnóstico, de 40 años.<sup>1</sup> Debido a lo insidioso de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico de acromegalia es por lo general tardío; desde la década de 1980 se describe una demora de 6 a 10 años entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico. Chanson y col., en 2009, comprobaron que el tiempo hasta el diagnóstico se redujo en 2 a 3 años.<sup>2</sup>

La acromegalia se asocia con numerosas complicaciones sistémicas: hipertensión arterial, alteración en el metabolismo de los carbohidratos, diabetes mellitus (DMT), miocardiopatía, síndrome de apnea del sueño, artropatía y síndrome de túnel carpiano. Presenta un incremento en la tasa de mortalidad (1.5 a 3 veces mayor en comparación con la población general) por eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, por lo que la esperanza de vida en estos pacientes se reduce en por lo menos 10 años. Estudios epidemiológicos informan que la supresión de la hormona de crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) a

niveles por debajo de 2.5 ng/ml iguala las tasas de mortalidad a la población general.<sup>3</sup>

Para controlar la hipersecreción hormonal y el volumen tumoral, los enfoques de tratamiento son: cirugía (primera elección), seguida de terapia farmacológica con análogos de la somatostatina, agonistas dopaminérgicos y antagonistas de los receptores de GH,<sup>4,5</sup> con radioterapia convencional hipofisaria, o sin ella, para el control de los síntomas a largo plazo.

El bisturí gamma, o *Leksell gamma knife* (LGK), es otra opción de tratamiento, con resultados satisfactorios, tanto para los pacientes operados pero no curados, o como terapia primaria en enfermos que no son candidatos a neurocirugía por el alto riesgo anestésico.<sup>6</sup>

La cirugía transesfenoidal en manos de un neurocirujano experimentado es la opción más económica y la única que ofrece la posibilidad de curación sin necesidad de utilizar fármacos, ya que logra la curación bioquímica en cerca del 80% de los microadenomas y de los macroadenomas pequeños confinados a la silla turca, pero en menos de 50% de los macroadenomas extraselares, particularmente cuando hay invasión de los senos cavernosos.<sup>7</sup>

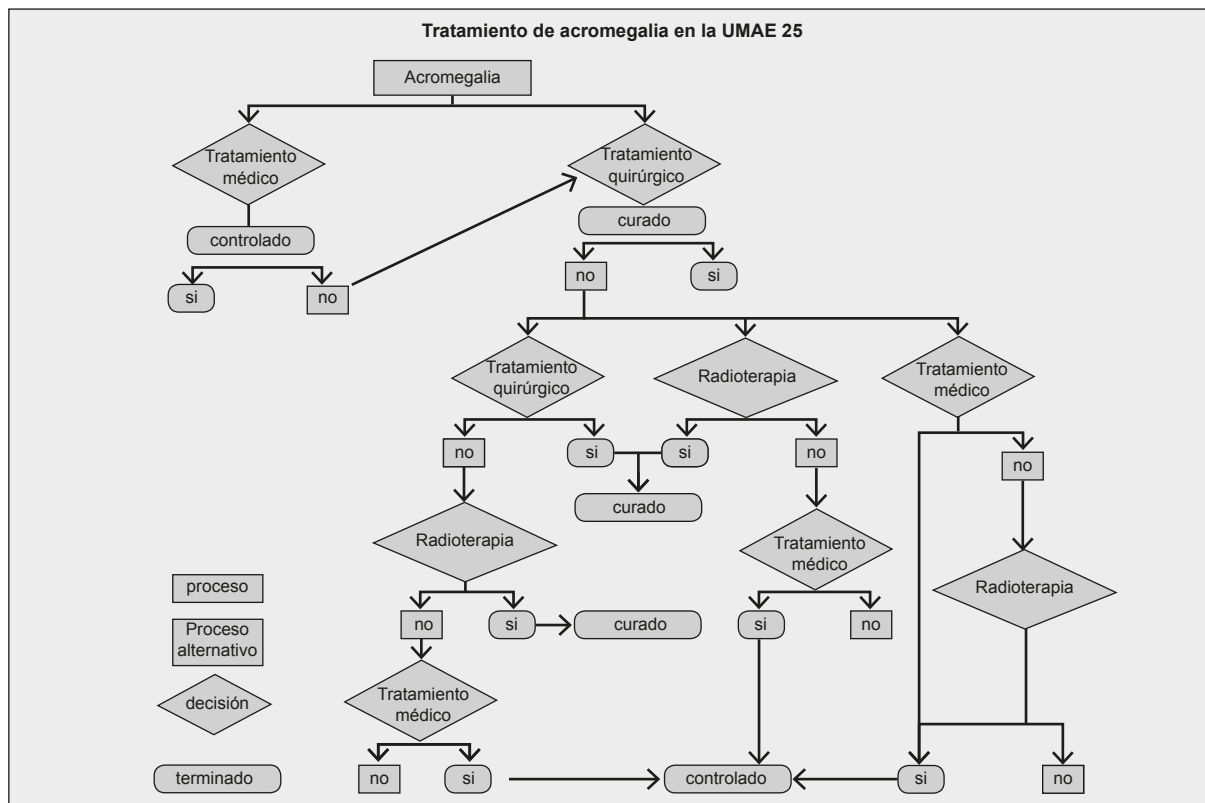


Figura 1. Flujo de tratamiento del paciente con acromegalia en nuestra institución.

En 2008 comunicamos la prevalencia y características de la acromegalia en el norte de México;<sup>8</sup> en este artículo actualizamos el registro de nuestros pacientes en un período de 20 años (1990-2010), con la finalidad de evaluar las manifestaciones clínico-radiológicas de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, las comorbilidades y alentar a la comunidad médica en la detección temprana de los síntomas y su envío oportuno al endocrinólogo, con el fin de mejorar la calidad y expectativa de vida de estos pacientes.

## Material y métodos

Se analizaron las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de adenomas hipofisarios productores de hormona de crecimiento, operados, irradiados o con tratamiento médico con octeotrida de acción prolongada (OCT LAR) y aquellos que no habían recibido ninguno de estos tratamientos en el período comprendido entre 1990 y 2010.

Todos contaban con historia clínica completa, campimetría, valoración del eje hormonal: tiroideo, suprarrenal y gonadal. Se consideraron criterios diagnósticos para acromegalia un valor basal de GH mayor de 10 ng/ml y niveles de factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1) elevados para la edad y el sexo o fracaso para la supresión de GH a valores < 1.0 ng/ml, y con una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) de 75 g.

Se consideró diagnóstico de DBT tipo 2 con un nivel de glucemia mayor de 200 mg/dl mediante PTOG con 75 g de glucosa a los 120 minutos poscarga, o dos determinaciones de glucemia en ayunas mayores de 126 mg/dl. El diagnóstico de hipertensión arterial se estableció a partir de valores  $\geq$  140/90 mm Hg.

A los pacientes se les realizó tomografía computarizada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN) simple y

contrastada con gadolinio en la que se puso de manifiesto la lesión a nivel hipofisario; de acuerdo con el informe escrito, las lesiones < de 1 cm se consideraron microadenomas, y aquellas > 1 cm, macroadenomas.

El abordaje de tratamiento se muestra en la Figura 1, con dos enfoques: a) tratamiento médico, cuyo objetivo es lograr el control o la reducción de tamaño tumoral o ambos; b) tratamiento quirúrgico cuando no se logran los criterios de curación y hay remanente tumoral. Se considera una segunda cirugía, radioterapia o tratamiento médico, o la combinación de estos, hasta lograr la curación o el control.

Para el análisis de los resultados se consideraron las siguientes categorías:

**Curación bioquímica:** supresión de GH < 1.0 ng/ml y normalización de niveles de IGF-1 para la edad y el sexo, efectuada a los 3-12 meses posteriores a la cirugía, mediante la realización de una PTOG con 75 g de glucosa.

**Controlados:** aquellos pacientes que reciben tratamiento con OCT LAR al menos durante 6 meses en dosis de 10, 20, o 30 mg cada 4 semanas y presentan un nivel promedio de GH < 2.5 ng/ml durante la PTOG con 75 g de glucosa (5 determinaciones de GH a intervalos de 30 minutos) y niveles normales de IGF-1 para la edad y el sexo.

**Activos:** quienes no cumplen con estos criterios o tienen diagnóstico reciente.

## Resultados

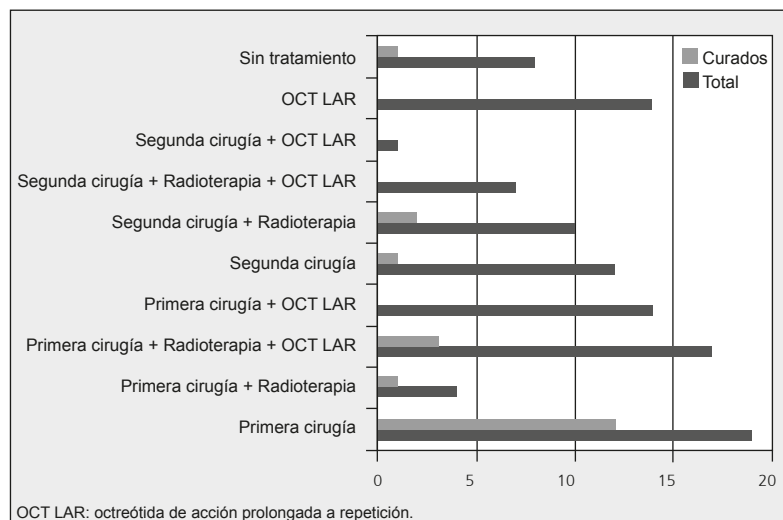
En el período de estudio se analizaron los datos de las historias clínicas de 109 pacientes con diagnóstico de acromegalia: se descartaron tres casos por defunción; en los últimos 5 años se diagnosticaron 36 pacientes, 7.2 pacientes por año. Fueron tratados quirúrgicamente 80 sujetos, cumplieron los criterios de curación 20 (25%), y se consideran activos 60 (75%).

**Tabla 1.** Características de los pacientes con acromegalia.

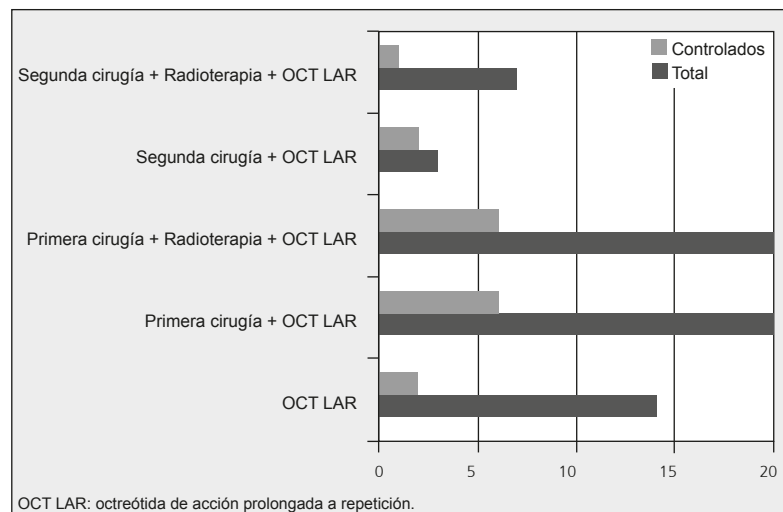
Características	
Edad ( años )	47.5 (rango 18-76)
Mujeres	65
Varones	41
Microadenomas	37
Macroadenomas	69

Se detectaron 37 microadenomas (18 por IRM y 19 por TAC) y 69 macroadenomas (35 por IRM y 34 por TAC); 65 pacientes pertenecían al sexo femenino, con una relación de 1.5:1. (Tabla 1). La edad promedio fue de 47.5 años (rango 18-76); 49 casos tuvieron diagnóstico de acromegalia antes de los 45 años (42%), lo que enfatiza que la enfermedad se diagnostica en edades cada vez más tempranas.

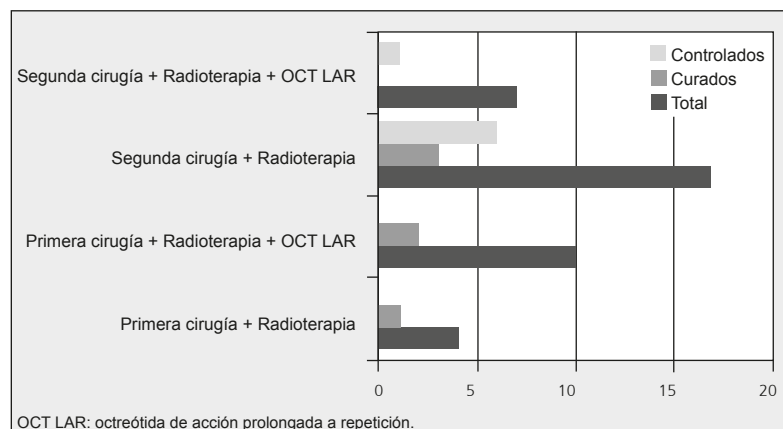
Los esquemas de tratamiento y el número de pacientes curados se muestran en la Figura 2.



**Figura 2.** Esquemas de tratamiento y número de pacientes curados.



**Figura 3.** Pacientes con tratamiento médico y número de controlados a 6 meses de tratamiento.



**Figura 4.** Pacientes sometidos a radioterapia convencional.

### Tratamiento médico con octreótida de acción prolongada

Después de la prueba de tolerancia con octreótida subcutánea, se administró tratamiento médico con OCT LAR, 20 mg por vía intramuscular cada 4 semanas. La GH fue medida luego de la cuarta dosis y se realizaron ajustes a 10, 20 y 30 mg si los niveles de GH eran < 1.0 ng/ml, > 1.0 pero < 2.5 ng/ml y > 2.5 ng/ml, respectivamente, con el objetivo de normalizar tanto los valores de GH como de IGF-1 para la edad y el sexo.

Recibieron tratamiento médico 67 pacientes; sólo 58 continuaron con OCT LAR, previo a este informe (período de los últimos 12 meses) estaban controlados 16 pacientes (27%) (Figura 3).

El número de pacientes sometidos a radioterapia complementaria a la cirugía o al tratamiento con OCT LAR se muestra en el Figura 4.

Las comorbilidades y las alteraciones hormonales en los pacientes con acromegalia se muestran en la Tabla 2: DBT tipo 2 (28%); intolerancia a la glucosa (16%); hipertensión arterial (41%). En los ejes hormonales la afección más frecuente fue la alteración tiroidea (60%), seguida de la suprarrenal (53%), y finalmente la gonadal (29%); la diabetes insípida central permanente se manifestó en 3% de los pacientes y el 12.2% presentó hiperprolactinemia, aunque sólo 4 en rangos mayores de 100 ng/ml, por lo que se los consideró con tumor mixto productor de GH y prolactina (3.77%).

Las campimetrías se correlacionaron con los macroadenomas; las alteraciones más frecuentes fueron hemianopsia bitemporal y dos pacientes con amaurosis bilateral.

Se registraron casos aislados de acidosis tubular renal tipo 1, bocio tóxico difuso (2 pacientes) y bocio multinodular. Las causas de muerte, aunque no plenamente documentadas, se asociaron con cáncer de mama, secuelas de tuberculosis pulmonar con retención de CO<sub>2</sub> y edema cerebral, e insuficiencia cardíaca, a los 50, 54 y 64 años, respectivamente.



## Discusión

En el 98% de los casos, la acromegalia es causada por adenomas hipofisarios productores de GH; en el 75% de los casos se trata de macroadenomas.<sup>3</sup> En nuestra serie informamos 35% de microadenomas y 65% de macroadenomas, relacionados con un diagnóstico más temprano.

Aunque en la década pasada el diagnóstico se demoraba de 6 a 10 años, y se confirmaba a una edad promedio de 40 años, Chanson y col. informaron que el intervalo se redujo en 2 y 3 años.<sup>2</sup> En nuestra unidad, el tiempo promedio hasta el diagnóstico es de 4 años, aun retrasado de acuerdo con la literatura, aunque en los últimos 5 años hasta en el 36% de los casos el diagnóstico demoró entre 1 y 2 años.

Las alternativas de tratamiento son quirúrgico, médico y radioterapéutico; el objetivo es reducir el tamaño tumoral, inhibir la hipersecreción de GH y normalizar los niveles de IGF-1. Cada modalidad de tratamiento tiene ventajas y desventajas específicas, pero su uso óptimo puede resultar en una reducción en la mortalidad de los pacientes con acromegalia, en comparación con la población general.

En nuestro servicio empleamos los tres esquemas de tratamiento, lo que se refleja en una mejoría en el 52% de los pacientes; nuestra tasa de curación en 2008 era de un 7% y se incrementó a un 25%; se mantienen controlados el 27% de los pacientes.<sup>8,9</sup>

Aunque la radioterapia convencional fraccionada ha sido utilizada durante décadas, sus efectos son tardíos y raramente curan; la incidencia de efectos adversos es alta, entre los que se destacan hipopituitarismo, algunas veces daño en el tracto del nervio óptico, complicaciones neurológicas y tumores cerebrales secundarios.<sup>6</sup> En nuestra serie, 38 pacientes (35%) recibieron radioterapia, con un seguimiento promedio de 5.2 años, lo que pone de manifiesto que los pacientes que tienen mejor control y curación se hallan en el grupo de segunda cirugía más radioterapia, 17% y 35%, respectivamente, por lo cual consideramos necesario realizar el seguimiento a largo plazo, esperando no sólo su efecto benéfico sino también posibles complicaciones.

La principal causa de morbimortalidad cardiovascular está dada por el efecto del exceso circulante de GH, ya que provoca hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica y diastólica, enfermedad valvular y cardiopatía isquémica.<sup>4,5</sup> En el grupo de estudio fallecieron tres pacientes; lamentablemente no contamos con necropsia.

Es importante señalar la asociación de la acromegalia con la alteración en el metabolismo de los CHO, DBT2 e hipertensión arterial, que se traduce en enfermedad cardiovascular aterosclerótica.<sup>6</sup> En nuestro trabajo, la alteración del metabolismo de CHO fue hasta del 44% (28% DBT2 y 16% intolerancia a la glucosa) e hipertensión arterial (41%) lo cual hace necesario aplicar metas de tratamiento para estos pacientes que sean semejantes a los valores de la población general.

La cirugía transesfenoidal está considerada el tratamiento de elección del tumor hipofisario productor de hormona de crecimiento, su éxito depende de varios factores: principalmente de la experiencia del cirujano. En circunstancias ideales la cirugía logra una curación bioquímica en cerca del 80% de los microadenomas y de los macroadenomas pequeños confinados a la silla turca, pero en menos del 50% de los macroadenomas extraseculares, particularmente cuando hay invasión de los senos cavernosos.<sup>7</sup> En esta serie, 69 pacientes presentaron macroadenoma hipofisario en diferentes estadios de Hardy Vezina; en nuestro servicio se operan 7 a 10 pacientes por

**Tabla 2.** Comorbilidades y condiciones asociadas más frecuentes.

Alteración	Pacientes
Intolerancia a la glucosa	15 (16%)
DBT2	31 (28%)
HTA	38 (41%)
Alteración tiroidea	64 (60%)
Hipocortisolismo	57 (53%)
Hipogonadismo	31 (29%)
Hiperprolactinemia	13 (12.2%)
Rango tumoral	4 (3.77%)
Alteraciones ampimétricas	18 (16.98%)

DBT2: diabetes tipo 2; HTA: hipertensión arterial.

año y la extensión tumoral impacta en la tasa de curación. En cuanto al uso de análogos de la somatostatina, el tratamiento se considera de primera línea cuando hay baja posibilidad de curación (grandes tumores extraseculares sin evidencia de compromiso visual, invasión del seno cavernoso o alto riesgo quirúrgico), en pacientes no curados con cirugía, administración previa de tratamiento quirúrgico para lograr mejoría en presencia de comorbilidades que evitan la cirugía inmediata, y lograr el control total o parcial de la enfermedad posterior a la radioterapia.<sup>5,10</sup> En nuestro trabajo, la indicación más frecuente fue en pacientes operados no curados y posterior a la radioterapia, con lo que se logró una tasa de control del 27%. Un informe previo<sup>9</sup> que utilizó OCT LAR por 24 semanas como tratamiento farmacológico, demostró que los niveles de GH e IGF-1 se redujeron en los pacientes no operados, con valores de GH media de 44% e IGF-1 de 30%, y en sujetos operados, 56% y 53%, respectivamente.

De acuerdo con Maiza,<sup>10</sup> en una cohorte de pacientes tratados con análogos de la somatostatina como terapia de primera línea, el control de GH fue obtenido en 70% de los pacientes, con normalización de los valores de IGF-1 en 67%, y ambos en 58%, con una rápida y significativa reducción en el primer año de tratamiento, lo que indica que es necesario tener un seguimiento más largo de nuestros pacientes antes de considerar un fracaso total en el tratamiento.

## Conclusiones

En nuestra serie encontramos mayor número de macroadenomas (65%), diagnosticados a 4 años, con detección a edades más tempranas. La cirugía es nuestra mejor opción de tratamiento y en caso de no lograrse la curación, el tratamiento con OCT LAR. Aplicando estos tres esquemas de tratamiento alcanzamos una mejora en nuestra tasa de curación (7% al 25%) y logramos mantener el índice de control (27%). Es necesario continuar con el seguimiento de nuestros pacientes irradiados, y evaluar la tasa de curación y control a largo plazo.

En relación con las comorbilidades encontradas (DBT, hipertensión) y con las repercusiones cardiovasculares las metas de tratamiento deben ser intensivas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siic.salud.com

**Cómo citar este artículo:** Gómez Martínez G, Martínez Delgado IA. Acromegalia: casuística y alternativas de tratamiento. *Salud i Ciencia* 19(2):134-7, Jun 2012.

**How to cite this article:** Gómez Martínez G, Martínez Delgado IA. Acromegaly casuistics and alternative treatments. *Salud i Ciencia* 19(2):134-7, Jun 2012.

*Los autores no manifiestan conflictos de intereses*

# Insuficiência cardíaca com fração de ejeção (con fracción de eyección) normal Heart failure with normal ejection fraction



**Evandro Mesquita**  
Doutor em Cardiologia, Universidade Federal Fluminense,  
Rio de Janeiro, Brasil

**Antonio José Lagoeiro Jorge**, Mestre em Ciências  
Cardiovasculares, Doutorando em Ciências Cardiovasculares,  
Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil


Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 5/7/2011 Aprobación: 16/11/2012

Enviar correspondencia a: Antonio José  
Lagoiro Jorge, Rua Marques de Paraná S/N  
Niterói, Brasil  
lagoiro@globo.com

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

## Abstract

Heart failure with normal ejection fraction (HFNEF) is the most prevalent form of heart failure, and knowledge of HFNEF in the last decade has grown worldwide. Physicians have always viewed with suspicion the possibility of heart failure being present in patients with normal ejection fraction. Although HFNEF and heart failure with reduced ejection fraction (HFREF) share the same symptoms in relation to other parameters, such as the mode of left ventricular remodeling, HFNEF and HFREF reveal different behaviors. The diagnosis of HFNEF involves the presence of signs or symptoms of heart failure, left ventricle ejection fraction  $\geq 50\%$ , and diastolic dysfunction assessed by tissue Doppler imaging and/or measurement of biomarkers. Drugs that have produced clear improvements in HFREF have not produced similar beneficial effects in HFNEF. The future of clinical research should separate HFNEF and HFREF, in order to better understand their unique mechanisms of disease and optimal treatment strategies.

**Key words:** heart failure, diastole, ejection fraction

## Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN) é a (constituye la) forma mais prevalente de insuficiência cardíaca (IC) e o conhecimento sobre ICFEN na última década cresceu em todo mundo. Os médicos sempre viram com desconfiança a (siempre vieron con desconfianza la) possibilidade de IC ocorrer em pacientes com fração de ejeção normal. Apesar de ICFEN e IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) compartilhar a (compartir la) mesma sintomatologia, em relação a outros (respecto a otros) parâmetros, como modo de remodelamento do ventrículo esquerdo, ICFEN e ICFER apresentam (presentan) comportamento diferente. O diagnóstico de ICFEN envolve a presença de sinais ou sintomas (abarca la presencia de signos o sintomas) de IC, FEVE = 50% e presença de disfunção diastólica avaliada pelo (evaluada con el) ecocardiograma com Doppler tecidual (tisular) e dosagem (y determinación) de biomarcadores. Medicamentos que produziram melhorias (produjeron mejoras) inequívocas na ICFER não têm produzido efeitos semelhantes benéficos (no han producido efectos benéficos similares) em ICFEN. O Futuro da pesquisa clínica (investigación clínica) deve separar ICFEN e ICFER de modo a compreender melhor seus mecanismos exclusivos de doença (de la enfermedad) e definir estratégias de tratamento ideal.

**Palavras chave:** insuficiencia cardíaca, diástole, fracción de eyección

## Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é um (constituye un) grave problema de saúde pública em todo o mundo e a (y la) principal causa de internação hospitalar após os (luego de los) 60 anos de idade no Brasil.<sup>1</sup> Mais da metade dos (Más de la mitad de los) pacientes com IC tem insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (ICFEN) e com o envelhecimento (y con el envejecimiento) progressivo da população teremos um maior (tendremos un mayor) crescimento do número de casos de ICFEN.<sup>2</sup>

A preocupação com o (La preocupación con el) aumento crescente do número de casos de ICFEN levou a uma busca maior pelo (promovió una mayor búsqueda del) conhecimento científico sobre a síndrome na última década (Figura 1) e a possibilidade de IC ocorrer na presença (suceder en presencia) de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (izquierdo) (FEVE)  $\geq 50\%$  que era visto pelos (observado por los) cardiologistas com descrédito (con desconfianza), no final do século passado (a fines del siglo pasado), passou a ser mais reconhecida na prática clínica.<sup>3</sup>

## Classificação

A taxonomia e definição de ICFEN vêm se modificando ao longo dos (ha sido modificada a lo largo de los) últimos

anos.<sup>4,5</sup> O conceito de (El concepto de) disfunção diastólica foi defendido em nosso meio (en nuestro medio) por mestres brilhantes (maestros brillantes) como Nelson Botelho Reis, Arthur Carvalho de Azevedo e Raul Carlos Pareto Junior em uma época que as modernas técnicas de avaliação da (evaluación de la) função cardíaca não estavam disponíveis. Caracterizar como IC pacientes que apresentavam dispnéia aos esforços (disnea de esfuerzos), com predomínio de disfunção diastólica e FEVE normal era incomum e encarado com (era inusual y visto con) desconfiança pelos (por los) cardiologistas na (en la) prática diária.

No início desta (En el comienzo de esta) década os cardiologistas passaram a reconhecer o (empezaron a reconocer el) problema da ICFEN, principalmente em pacientes admitidos na sala de emergência, ao atenderem (cuando asistían) pacientes em (con) edema agudo de pulmão hipertensivo com FEVE normal. Em 2005 a visão (la visión) da epidemia crescente de ICFEN na atenção básica foi demonstrada em nosso meio por Moutinho e cols que ao estudarem (cuando estudiaron) pacientes com IC no Programa Médico de Família em Niterói – RJ, mostraram que ICFEN era mais prevalente que a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) (64.2% vs 35.8%) na comunidade e comprometia

principalmente mulheres idosas (*mujeres ancianas*).<sup>6</sup> Durante anos os critérios para definir ICFEN, incluindo o (*incluyendo el*) valor de corte da FEVE, variaram entre pesquisadores (*investigadores*). Existem trabalhos publicados sobre ICFEN utilizando valores de corte da FEVE de 35% a 55%. Por esta razão pacientes com ICFEN eram excluídos dos (*eran excluidos de los*) grandes estudos randomizados (*aleatorizados*) para tratamento da IC.<sup>7-10</sup>

### Manifestações clínicas

ICFEN e ICFER compartilham a (*comparten la*) mesma sintomatologia que caracteriza a síndrome de IC, mas isso não (*pero esto no*) indica que esses sintomas são devidos a uma (*se deben a una*) fisiopatologia comum.<sup>11</sup> Em relação a outros parâmetros ICFEN e ICFER são diferentes. Estudos epidemiológicos realizados na última década, permitiram estabelecer um fenótipo próprio para ICFEN, esses pacientes são de modo geral do (*en general pertenecen a*) sexo feminino, idosos, hipertensos, com sobrepeso/obesidade, diabetes e fibrilação atrial, sendo que as (*puesto que las*) comorbidades associadas a ICFEN funcionam como modificadores da doença.<sup>7-9</sup> A hipótese dos dois (*de los dos*) fenótipos distintos para ICFEN e ICFER também pode ser demonstrada pelo modo de remodelamento do (*por el modo de remodelación del*) ventrículo esquerdo, que na ICFEN ocorre de modo concêntrico (*de manera concéntrica*) e na ICFER de modo excêntrico (*de manera excéntrica*).<sup>12</sup> O modo de progressão da ICFEN e ICFER também é diferente.<sup>13</sup> ICFEN progride (*progres*) de modo lento e essa progressão está associada a comorbidades adquiridas pela idade em particular a hipertensão arterial, enquanto que (*mientras que*) pacientes com ICFER apresentam uma evolução mais aguda associado a um infarto de maior escala ao (*un daño en mayor grado al*) miocárdio (infarto do miocárdio, miocardite).<sup>13</sup>

### Diferenças fisiopatogénicas

Diferenças entre ICFER e ICFEN estão presentes também a nível extra e intracelular. O equilíbrio da metaloproteinasas da matriz e seus inibidores são (*de la matriz y sus inhibidores son*) distintos nas duas (*en las dos*) formas de apresentação, e essa diferença parece contribuir para os padrões (*los patrones*) de remodelamento da câmara observados nas duas apresentações.<sup>14</sup> Os mecanismos responsáveis pelo aumento da rigidez do miócito parecem diferir na (*diferir en la*) ICFER onde ocorre maior deposição e formação de pontes cruzadas de glicação (*puentes cruzados de glicación*) de produtos finais, em contraste com ICFEN, em que uma maior (*donde una mayor*) tensão de cardiomiócitos de repouso tem sido observada (*se observó*), presumivelmente relacionada a fosforilação da proteína (*fosforilación de la proteína*) contrátil Titina. Na ICFEN há um (*existe un*) aumento da proporção da forma mais dura (*de la forma más dura*) (N2B) da isoforma da macromolécula Titina em comparação com ICFER, o que pode contribuir para (*lo que puede contribuir a*) uma maior tensão de repouso dos (*de reposo de los*) cardiomiócitos em pacientes com ICFEN.<sup>15</sup>

### Critérios diagnósticos

Em 2007 Paulus e cols publicaram um documento no qual estabeleceram (*donde establecieron*) critérios bem definidos para diagnóstico da ICFEN.<sup>16</sup> Os autores recomendaram que o termo (*el término*) IC diastólica não fosse mais (*no fuera más*) utilizado pois dados já comprovavam (*ya que datos comprobaban*) que a disfunção diastólica não é única na (*no es única en la*) ICFEN pois ocorre também na ICFER, bem como a (*así como la*) disfunção sistólica não era exclusiva da ICFER pois também (*ya que también*) está presente na ICFEN.<sup>16,17</sup> O trabalho de Paulus<sup>16</sup> para caracterização da ICFEN envolve a presença de sinais e (*involucra la presencia de*

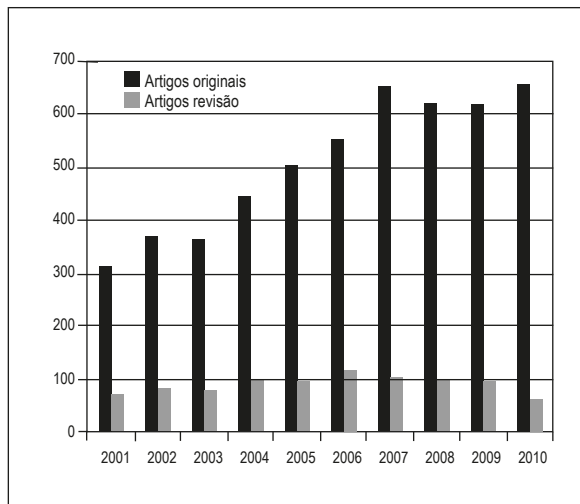


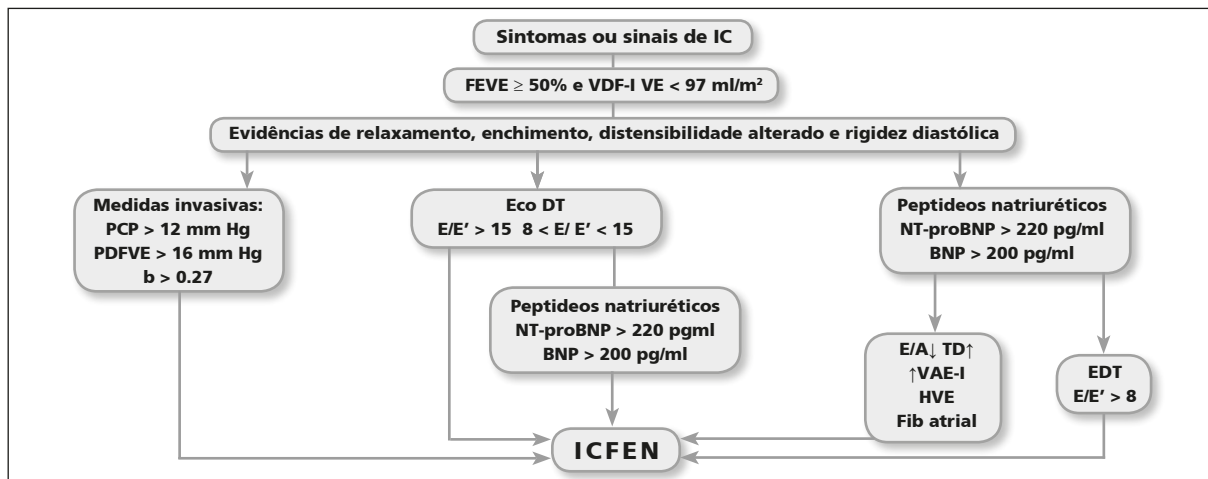
Figura 1. Número de artigos indexados ao Pubmed sobre insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. www.pubmed.com

*signos y*) sintomas de IC, associados a uma FEVE  $\geq 50\%$ , com um volume diastólico final do VE indexado a superfície corporal  $\leq 97 \text{ ml/m}^2$ , na ausência de (*en ausencia de*) valvulopatia grave e pericardiopatia. A presença de disfunção diastólica seria avaliada (*sería evaluada*) principalmente pela relação E/E', marcador não invasivo da pressão de enchimento do (*no invasivo de la presión de llenado del*) VE, aonde (*donde*) E representa a velocidade de do fluxo transmitral (*la velocidad del flujo transmitral*) no início da diástole e E' a velocidade de deslocamento do anel (*del anillo*) mitral no início da diástole. Uma relação E/E'  $> 15$  confirmaria o diagnóstico de ICFEN e E/E'  $< 8$  excluiria ICFEN. Nos valores da relação E/E' entre 8 e 15 (zona cinzenta) outros marcadores de disfunção diastólica como massa do VE indexada pela (*indicada por la*) superfície corporal ( $> 149 \text{ g/m}^2$  para homens e  $> 122 \text{ g/m}^2$  para mulheres), alterações do fluxo transmitral (relação E/A  $< 0.50$  com tempo de desaceleração da onda E  $> 280 \text{ ms}$ ), volume indexado do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal  $> 40 \text{ ml/m}^2$  (barômetro do coração) e até mesmo um (*y hasta un*) eletrocardiograma com fibrilação atrial ajudariam na (*auxiliarían en la*) confirmação diagnóstica. Esta definição incorporou também o emprego de (*el empleo de*) biomarcadores (BNP e NT próBNP) como marcadores de disfunção diastólica (Figura 2).<sup>16</sup> Na prática clínica temos observado a (*En la práctica clínica hemos observado*) utilidade dessa ferramenta através do (*de esa herramienta por medio del*) estudo APLICA<sup>18</sup> e em 2009 a Sociedade Brasileira de cardiologia incorporou estes conceitos (*conceptos*) a III Diretriz Brasileira de IC Crônica.<sup>11</sup>

### Comorbidades

Comorbidades desempenham um papel importante na progressão da ICFEN e elas podem contribuir de forma isolada ou (*de manera aislada o*) sinérgica nas alterações da função diastólica, vascular e renal com papel importante no desenvolvimento dos sinais e sintomas da ICFEN.<sup>19</sup>

Não há dúvidas (*No hay dudas*) que o diagnóstico acurado de ICFEN é importante na prática clínica e que a utilização dos parâmetros sugeridos por Paulus ajudam a confirmar o diagnóstico de ICFEN principalmente em pacientes sintomáticos.<sup>16</sup> Porém o diagnóstico precoce (*Todavía el diagnóstico precoz*) de ICFEN em pacientes ambulatoriais que apresentam (*ambulatorios que presentan*) principalmente intolerância ao exercício (*durante ejercicio*) pode ser considerado um desafio já que (*un desafío, ya que*) biomarcadores e parâmetros ecocardiográficos podem estar normais ou (*pueden ser normales o*) levemente alterados em repouso.<sup>13</sup> Nestes (*En estos*) casos



**Figura 2.** Como diagnosticar ICFEN.

IC insuficiência cardíaca; FEVE fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VDF-I volume diastólico final indexado; PCP pressão capilar pulmonar; PDF pressão diastólica final do VE; b constante de rigidez do ventrículo esquerdo; Eco DT ecocardiograma com Doppler tecidual; E velocidade do fluxo mitral no início da diástole; E' velocidade do fluxo mitral no início da diástole; A velocidade do fluxo mitral no final da diástole; BNP peptídeo natriurético do tipo B; TD tempo de desaceleração; VAE-I volume do átrio esquerdo indexado; HVE hipertrofia do ventrículo esquerdo; fib atrial fibrilação atrial; ICFEN insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal. Paulus et al; Eur Heart J; 28:2539-2550, 2007.

a utilização do ecocardiograma de estresse (*estrés*) que permite demonstrar alterações da (*demonstrar alteraciones de la*) reserva cardiovascular global, podem levar a uma resposta (*pueden ocasionar una respuesta*) hemodinâmica marcadamente anormal permitindo um diagnóstico mais acurado (*más acurado*), estabelecer alvos (*blancos*) para intervenção, tratamento e prevenção da progressão da ICFEN.<sup>20</sup>

### Tratamento

ICFEN e ICFER respondem de modo diferente ao tratamento para IC. Medicamentos que comprovadamente produzem reduções substanciais (*producen reducciones importantes*) de desfechos primários (*resultados primarios*) em ICFER não têm produzido efeitos (*no han producido efectos*) semelhantes na ICFEN. O estudo CHARM PRESERVED<sup>21</sup> que comparou candesartana e placebo em pacientes com IC e FEVE > 40% não mostrou redução significativa no desfecho composto de morte (*resultado combinado de muerte y*) e hospitalização por causa cardiovascular. Houve uma tendência (*Hubo una tendencia*) de benefício geral (*general*), mas este estudo incluiu uma (*pero este estudio incluyó una*) grande proporção de pacientes com disfunção sistólica leve (FEVE 40% a 49%) e mais pacientes com doença coronária e do sexo masculino que são tipicamente observados em (*se observan típicamente entre*) populações de base comunitária da ICFER.<sup>21</sup>

O estudo I-PRESERVE<sup>22</sup> também não mostrou nenhuma redução na morte (*tampoco mostró reducción alguna en la mortalidad*) ou hospitalização com a irbesartana após mais de (*luego de más de*) 4 anos de seguimento. O estudo PEP-CHF<sup>23</sup> randomizou pacientes com ICFEN com 70 anos ou mais (*con 70 años o más*) para perindopril ou placebo e mostrou (*y mostró*) que durante o período de estudo de três anos não houve diferença na (*estudio de tres años no hubo diferencia en la*) mortalidade ou hospitalização por IC. Um recente estudo com enalapril em pacientes idosos com ICFEN não observou melhora da (*no observó mejoría de la*) capacidade de exercício, da distensibilidade (*de la distensibilidad*) aórtica, ou do perfil neuro-hormonal em comparação com placebo.<sup>24</sup> Os dados (*Los datos*) observacionais do registro OPTIMIZE<sup>9</sup> não conseguiram demonstrar um risco reduzido (*no lograron demostrar un riesgo reducido*) de mortalidade e internação em associação com o uso (*con el uso*) de inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos (*de los*) receptores da angiotensina no momento da alta (*en el momento de dar el alta*) em pacientes com ICFEN, em flagrante contraste com as (*en claro contraste con las*) re-

duções de eventos observadas nos pacientes com ICFER. A prevenção de IC foi destacada por uma recente análise do (*por un análisis reciente del*) ALLHAT no qual a (*en que la*) clortalidona reduziu a incidência (*redujo la incidencia*) tanto de ICFEN como de ICFER quando comparado com a (*al ser comparado con*) anlodipino e doxazosina, no entanto (*sin embargo*) lisinopril só foi eficaz na (*fue efectivo solo en la*) redução de ICFER, com nenhum benefício em (*con ningún beneficio en*) ICFEN em relação a clortalidona.<sup>25</sup>

A eficácia dos beta-bloqueadores (BB) em ICFEN continua não resolvida (*sin resolverse*), embora (*aunque*) os BB continuem sendo um dos (*siguen siendo uno de los*) medicamentos mais prescritos nesta (*más recetados en esta*) população. Estudos observacionais do OPTIMIZE<sup>26</sup> não mostraram redução da morbidade e mortalidade (*no mostraron reducción de la morbimortalidad*) a curto ou longo prazo (*a corto o largo plazo*) de seguimento em ICFEN, em contraste a ICFER nas quais reduções significativas no remodelamento (*en que reducciones significativas en la remodelación*), hospitalizações por IC e mortalidade foram observados com o BB. Análises do Estudo SENIORS<sup>10</sup> sugerem que os benefícios do nebivolol também foram observados (*también se observaron*) em pacientes com FEVE preservada, embora poucos pacientes no estudo tivessem (*aunque pocos pacientes del estudio tuvieron*) FEVE > 50%. Um estudo observacional recente constatou que as (*reciente comprobó que las*) mulheres com ICFEN (FEVE > 50%) que receberam alta com BB tiveram maior taxa de re-internação em (*presentaron mayor índice de reinternación en*) seis meses quando comparados com aqueles que não (*aquellos que no*) receberam BB.<sup>27</sup> Especula-se que isso poderia (*Se supone que eso podría*) estar relacionado a efeitos deletérios (*con efectos deletéreos*) da redução (*reducción*) da frequência cardíaca em ventrículos de pequena dimensão observados em (*que se observó en*) ICFEN, em que a (*donde la*) incompetência cronotrópica é comum (*es común*).

Recente meta-análise<sup>28</sup> envolvendo (*Un reciente metanálisis involucró*) 53 878 pacientes de 30 artigos (*artículos*) de tratamento de ICFEN, sendo 18 randomizados (*18 de ellos aleatorizados*) e 12 observacionais, com utilização (*con la utilización*) de diuréticos, BB, bloqueadores de canal de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina e antagonistas dos receptores da aldosterona, demonstrou melhora na (*mejoría de la*) sintomatologia desses pacientes medida pela (*medida por la*) capacidade ao exercício sem benefícios

na mudança da função (*en el cambio de la función*) diastólica ou mortalidade. Este resultado é importante se consideramos que pacientes com ICFEN são geralmente mais idosos e a melhora dos sintomas em vez da (*más añosos y la mejora de los síntomas en lugar de*) redução na mortalidade pode representar um resultado mais significativo neste grupo de pacientes<sup>28</sup>.

A utilização de um programa de exercícios em pacientes com ICFEN parece ser um tratamento promissor (*prometedor*). Estudo randomizado avaliou o efeito de um (*evaluó el efecto de un*) programa de exercícios em 98 pacientes que apresentavam FEVE reduzida (67) e preservada (31), sendo que 65 foram submetidos ao programa mais o (*se sometieron al programa y al*) tratamento usual, e 33 somente ao (*y solo 33 al*) tratamento usual. O estudo mostrou que pacientes submetidos ao (*El estudio demostró que los*

*pacientes sometidos al*) programa de exercício podem melhorar o quadro (*mejorar el cuadro*) de IC independente do grau (*del grado*) de disfunção do VE<sup>29</sup>.

## Conclusão

Importantes avanços têm sido observados (*avances han sido observados*) para entender melhor a ICFEN, mas questões (*pero cuestiones*) importantes permanecem não respondidas (*sin respuesta*). As alterações fisiopatológicas características na ICFEN incluem remodelamento (*incluyen remodelación*) concêntrico, enrijecimento (*rigidez*) ventrículo-arterial, e perda da (*pérdida de la*) reserva cardiovascular. O futuro da pesquisa clínica (*El futuro de la investigación clínica*) deve separar ICFEN e ICFER de modo a compreender melhor seus (*mejor sus*) mecanismos exclusivos de doença e definir estratégias de tratamento ideal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siic.salud.com

**Cómo citar este artículo:** Mesquita E, Lagoeiro Jorge AJ. Insuficiéncia cardíaca com fração de ejeção (*con fracción de eyección*) normal. *Salud i Ciencia* 19(2):138-41, Jun 2012.

**How to cite this article:** Mesquita E, Lagoeiro Jorge AJ. Heart failure with normal ejection fraction. *Salud i Ciencia* 19(2):138-41, Jun 2012.

*Los autores no manifiestan conflictos de intereses.*

## Bibliografía

- Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. *The Lancet*;2011; DOI:10.1016/S0140-6736(11)60135-9.
- Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*;2011;13:18-28
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*; 2003;289:194-202.
- Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*; 2000;101:2118-21.
- Yturalde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:314-19.
- Moutinho MAE, Colucci FA, Alcoforado V, et al. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada e com disfunção sistólica na comunidade. *Arq Bras Cardiol*; 2008;90:145-50
- Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*;2008;29:339-47.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*; 2007;50:768-77.
- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*; 2009;53:2150-8.
- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93(1 supl.1):1-71.
- Fukuta H, Little WC. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis*; 2007;49:229-40.
- Borlaug BA, Redfield MM, Are Systolic and Diastolic Heart Failure Overlapping or Distinct Phenotypes Within the Heart Failure Spectrum? *Circulation*;2011;123:2006-14.
- Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, et al. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:89-96.
- van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113:1966-73.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550.
- Jorge AJL, SILVA, EM, Fernandes LCM, et al. Avaliação da Função Sistólica Longitudinal na Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal. *Arq Bras Cardiol*;2010;94:799-805.
- Jorge AJL, Rosa MLG, Faria CAC, et al. Aplicabilidade da Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia para Diagnóstico e Exclusão de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal em Pacientes ambulatoriais (Estudo APLICAR): delineamento do estudo e metodologia; *Rev. Socerj*;2008;21:232-8
- Jorge AJL, Mesquita ET, Ribeiro ML, et al. Prevalência de Comorbidades em pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Normal; *Rev. Socerj*;2009;22:294-302
- Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588-95.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-67.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The Perindopril in Elderly People With Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*; 2006;27:2338-45.
- Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, et al. A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail*. 2010;3:477-85.
- Davis BR, Kostis JB, Simpson LM, et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circulation*. 2008;118:2259-67.
- Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:184-92.
- Farasat SM, Bolger DT, Shetty V, et al. Effect of beta-blocker therapy on rehospitalization rates in women versus men with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2010;105:229-34.
- Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, et al. Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1676-86.
- Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E, et al. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 ;44:776-85.

# Tratamiento de la hipertensión arterial en la nefropatía diabética avanzada

## *Hypertension treatment in advanced diabetic nephropathy*



**Alfredo Osvaldo Wassermann**

Médico Nefrólogo, Director médico de la Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vasculor Aterosclerótica (FEPREVA), Buenos Aires, Argentina

**Cristina Patricia Grosso**, Médica Especialista en Medicina Interna,

Nutrición y Diabetes, subdirectora de la Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vasculor Aterosclerótica, Buenos Aires, Argentina


Acceda a este artículo en **siicsalud**

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 24/11/2011 - Aprobación: 8/6/2012  
Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 10/6/2012

Enviar correspondencia a: Alfredo Wassermann. Fundación para el Estudio, la Prevención y el Tratamiento de la Enfermedad Vasculor Aterosclerótica (FEPREVA), Núñez 2602, 1° "A", 1429, Buenos Aires, Argentina

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

### Abstract

*Diabetes mellitus affects approximately 10% of the adult population. Diabetic nephropathy is the main etiology of end stage renal disease. Hypertension is extremely frequent among type 2 diabetes patients, being diagnosed prior to, simultaneously with or after diabetes itself. Among type 1 diabetes patients hypertension is generally a consequence of diabetic nephropathy. Hypertension is a principal risk factor for cardiovascular disease and for nephropathy progression, while its treatment prevents cardiovascular and renal events. Pathophysiology of hypertension and nephropathy in diabetes involves increased sodium reabsorption and vasoconstriction mediated by upregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system and imbalanced modulators of vascular tone. The general targets for hypertension treatment in diabetes patients are systolic < 130 mm Hg and diastolic < 80 mm Hg, which should be lower in proteinuric patients (< 125/75 mm Hg). To reach these targets patients should restrict dietary sodium to < 2 000 mg/day. First line drugs are the inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system, because multiple studies showed they could delay renal disease progression. The algorithm for hypertension treatment in advanced diabetes nephropathy involves lifestyle counseling and multiple drug regimens which should be pathophysiologically oriented.*

**Key words:** hypertension, diabetic nephropathy, chronic kidney disease

### Resumen

La diabetes afecta aproximadamente al 10% de la población adulta, por lo que constituye la etiología más frecuente de enfermedad renal entre los pacientes que requieren hemodiálisis. La hipertensión está frecuentemente asociada con la diabetes tipo 2, en la que se presenta como diagnóstico previo, concomitante o posterior, y a la diabetes tipo 1, como consecuencia de la nefropatía. La hipertensión incrementa el riesgo cardiovascular y acelera la progresión de la nefropatía, en tanto que su tratamiento retrasa los eventos cardiovasculares y renales. Los mecanismos principalmente involucrados en la hipertensión y progresión de la nefropatía son la expansión secundaria a la reabsorción incrementada de sodio y la sobreestimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y la vasoconstricción por desregulación de los moduladores de la resistencia vascular. Los objetivos generales del tratamiento antihipertensivo en el paciente con diabetes son lograr una presión arterial sistólica < 130 mm Hg y diastólica < 80 mm Hg, y menores en el paciente proteinúrico (< 125/75 mm Hg). Para alcanzar estos objetivos debe restringirse la ingesta de sodio a < 2 000 mg/día, considerándose los inhibidores del sistema renina-angiotensina como las drogas de elección inicial para retrasar la disminución del filtrado glomerular. El algoritmo del tratamiento antihipertensivo sugiere la modificación de los hábitos de vida y asociaciones farmacológicas orientadas fisiopatológicamente para alcanzar los objetivos.

**Palabras clave:** hipertensión, nefropatía diabética, insuficiencia renal crónica

### Introducción

La diabetes (DBT) afecta aproximadamente al 10% de la población adulta, constituye la etiología más frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) entre los pacientes que ingresan a hemodiálisis, superando la tercera parte de todos los ingresos en Europa, Estados Unidos y varios países de América Latina incluyendo la Argentina.<sup>1-3</sup> La hipertensión arterial (HTA) está frecuentemente asociada con la diabetes tipo 2 (DBT2), en la que se presenta como diagnóstico previo, concomitante o posterior.<sup>4-6</sup> Cuando las cifras de presión arterial (PA) se elevan, se incrementa el riesgo cardiovascular (RCV) y se acelera la progresión de la ERC, en tanto que el tratamiento antihipertensivo retrasa la progresión de la ERC y disminuye el RCV.<sup>7</sup> El 40% de los pacientes con DBT2 tiene nefropatía y el 20% de ellos progresarán a la ERC.<sup>5,7,8</sup> En los pacientes con DBT tipo 1 (DBT1) la HTA es generalmente consecuencia de la nefropatía,<sup>9</sup> una vez que presentan microalbuminuria persistente, el 80% de los pacientes evolucionará a la nefropatía proteinúrica si no recibe tratamiento adecuado, y más del 50% progresará a la enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Si bien el riesgo de nefropatía es

mayor en pacientes con DBT1, la mayor prevalencia de la DBT2 condiciona que la mayor parte de los pacientes con nefropatía diabética (NfD) tengan DBT2.

La prevalencia de HTA en la DBT duplica la de la población general,<sup>10</sup> constituye el factor de mayor impacto en la progresión de la NfD, y su tratamiento es la intervención más importante para disminuir la progresión de la ERC.<sup>11-15</sup> Las cifras elevadas de PA aceleran la progresión de la NfD y, en un círculo vicioso, el deterioro de la función renal produce incremento de la PA, mayor evolución de las lesiones vasculares y dificultad para alcanzar los objetivos terapéuticos.<sup>16</sup> En las etapas finales de la NfD, la prevalencia de HTA alcanza el 90%.<sup>17</sup>

La ERC se clasifica según los niveles de filtrado glomerular (FG) y albuminuria.<sup>18</sup> Actualmente se recomienda estimar el filtrado glomerular (FGe) por la fórmula del MDRD-4, disponible en varios sitios web,<sup>19</sup> preferible a la de Cockcroft-Gault, que sobreestima la función renal, y medir la relación albúmina/creatinina (o proteína/creatinina) en una muestra espontánea de orina, evitando la recolección de orina de 24 horas que constituye una frecuente fuente de error<sup>18</sup> (Figura 1). Conside-

raremos NfD avanzada el grado 3b, con FGe < 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, habitualmente con albuminuria. Algunos autores describen que podría existir NfD sin proteinuria,<sup>20</sup> sin embargo, muy probablemente los pacientes con HTA y DBT asociadas presenten otras lesiones glomerulares, principalmente nefroangiosclerosis, predominando sobre la lesión diabética.

La etiología de la HTA y la progresión de la NfD son complejas y multifactoriales. Los mecanismos principalmente involucrados son la expansión secundaria a la reabsorción de sodio incrementada por la acción de la insulina y la sobreestimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) plasmático e intrarrenal, y la vasoconstricción periférica resultante de la disregulación de los factores moduladores de la resistencia vascular, tales como el incremento de los niveles de endotelina-1 y de las especies reactivas de oxígeno y subregulación del óxido nítrico.<sup>7</sup> La exposición continuada a la sobrecarga de sodio induce cambios en el músculo liso arterial que conducen al mantenimiento de la HTA.<sup>21</sup> La angiotensina II (AII) produce vasoconstricción periférica, disregulación de la hemodinamia renal e incremento de la reabsorción proximal de sodio.<sup>22</sup> Aunque los niveles de renina estén generalmente disminuidos, resultan inapropiadamente altos para el nivel de expansión y son inadecuadamente suprimidos por la administración de sodio, por cuanto los pacientes con DBT son generalmente sensibles al sodio.<sup>23</sup> La aldosterona contribuye a la progresión del daño renal a través de mecanismos profibróticos y proinflamatorios,<sup>24,25</sup> los cuales son inhibidos por los antagonistas aldosterónicos (AA).<sup>26</sup> Existe evidencia de producción intrarrenal de aldosterona estimulada por la AII, la restricción de sodio y la hiperglucemia, e inhibida por la disminución de la glucemia y la administración de antagonistas del receptor AT<sub>1</sub> de la AII (ARAI), que puede explicar en parte el efecto antiproteinúrico y nefroprotector de los AA.<sup>27</sup> Este conjunto de factores produce tendencia a la HTA y a la evolución de la lesión renal.<sup>7</sup> La albuminuria se relaciona también con la sensibilidad al sodio y disminuye con la restricción de sodio.<sup>28</sup> Cuanto más avanzado sea el deterioro del FG, la HTA será progresivamente más dependiente del volumen y, consecuentemente, sensible al sodio. La Figura 2 muestra un esquema del SRAA y los niveles de interacción farmacológica.

### Definición de hipertensión y objetivos terapéuticos

La definición de hipertensión arterial a partir de niveles de la presión arterial sistólica (PAS)  $\geq$  140 mm Hg o diastólica (PAD)  $\geq$  90 mm Hg<sup>6,29</sup> es arbitraria, aunque la relación con el RCV es creciente y continua a partir de 115/75 mm Hg. En los pacientes con DBT se define HTA a partir de niveles de PAS  $\geq$  130 mm Hg o PAD  $\geq$  80 mm Hg en función del mayor riesgo vascular que tienen estos pacientes.<sup>5,7</sup> En la práctica, menos de un tercio de los pacientes alcanzan este nivel con el tratamiento antihipertensivo.<sup>30</sup>

Los estudios iniciales que compararon diferentes niveles de PA demostraron que el tratamiento intensivo tenía mayor beneficio en comparación con el tratamiento estándar. El estudio UKPDS comparó dos niveles de PA, el grupo control tuvo valores de 154/87 mm Hg, y el de tratamiento intensivo, de 144/82 mm Hg, diferencia que resultó estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ).<sup>11</sup> En ese estudio, el grupo con cifras menores de presión arterial no mostró beneficios en la proteinuria, insuficiencia renal mortal o no mortal o duplicación de los valores de creatinina. Es necesario destacar que ambos grupos mantuvieron promedios elevados de PA, insuficientes

Estratificación compuesta por los riesgos relativos en función del filtrado glomerular estimado y la relación albuminuria/creatininuria. (KDIGO 2009)			Niveles de albuminuria/creatininuria (A/C) (mg/g)					
			A/C 1		A/C 2	A/C 3		
			Óptimo y normal-alto		Alto	Muy alto y nefrótico		
			< 10	10-29	30-299	300-1 999	$\geq$ 2 000	
Filtrado glomerular estimado (FGe) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Grado 1	Alto y óptimo	> 105					
			90-104					
	Grado 2	Leve	75-89					
			60-74					
	Grado 3a	Leve-moderado	75-59					
	Grado 3b	Moderado-grave	30-44					
	Grado 4	Grave	15-29					
Grado 5	Insuficiencia renal	< 15						

Los niveles de riesgo relativo han sido agrupados en los rangos:

□ 1-8    □ 9-14    □ 15-21    □ 22-28    □  $\geq$ 29

Figura 1. Clasificación y niveles de riesgo de la enfermedad renal crónica.

para la prevención del RCV. Los niveles < 140/90 mm Hg y aún menores en algunas publicaciones, han demostrado que reducen el RCV.<sup>31,32</sup>

Las guías actuales mantienen los objetivos de PA < 130/80 mm Hg tanto para la DBT1 como la DBT2, independientemente de la presencia de nefropatía.<sup>4-6</sup> Cuando el paciente presenta proteinuria > 1 g/g de creatinuria los objetivos son aún menores (< 125/75 mm Hg). Estos parámetros surgen de los estudios clínicos aleatorizados como el UKPDS<sup>11,12</sup> y el HOT.<sup>13</sup> Estas investigaciones demostraron que el descenso de los niveles de presión arterial producía beneficios en las complicaciones microvasculares y macrovasculares, aun superiores al control intensivo de la glucemia. Otros estudios demostraron que menores niveles de PA se asociaban con disminución de la albuminuria, consecuentemente con mejor una evolución del daño renal.<sup>14,15,33,34</sup> Los niveles inferiores de albuminuria se asocian también con disminución de la inflamación vascular y del RCV.<sup>35-37</sup>

El incremento de la rigidez vascular, habitualmente asociado con la edad, produce tanto la elevación continua de la PAS como la disminución de la PAD a partir de los 55-60 años, incrementando consecuentemente la presión del pulso (PP); el aumento del RCV se ha relacionado con PP > 60 mm Hg.<sup>38-40</sup> Frecuentemente es difícil alcanzar los niveles recomendados de PAS en pacientes con PP amplia sin disminuir la PAD a niveles menores de los necesarios para mantener la perfusión coronaria. En el estudio *International Verapamil SR-Trandolapril*, los pacientes con DBT tuvieron un riesgo de alcanzar el criterio de valoración final compuesto (mortalidad general, infarto no fatal o accidente cerebrovascular no mortal) que fue mayor en el grupo con PAD < 70 mm Hg.<sup>41</sup> Algunos estudios han observado una curva en "J" en la asociación de la PAD con eventos coronarios,<sup>41-44</sup> pero no para los eventos cerebrovasculares.<sup>45</sup> Sin embargo, varios metanálisis no hallaron esta curva en "J", aunque concluyen que el control intensivo de la PA no disminuiría los eventos coronarios comparativamente con el control habitual, pero confirman que la prevención de eventos cerebrovasculares es continua sin un nivel inferior de PA en el cual desaparezca este beneficio.<sup>46</sup> La determinación de los objetivos del tratamiento antihipertensivo queda en un dilema, ya que si bien la prevención de los eventos cerebrovasculares, de la progresión de la ERC y la proteinuria se benefician con niveles continuamente menores de PA hasta < 120/80 mm Hg, estos niveles podrían asociarse con un incremento de los eventos coronarios especialmente en pacientes con coronariopatía previa.<sup>46</sup> En el estudio IDNT, el cuartil inferior de PAS basal (< 145 mm Hg) y el cuartil inferior de PAS de seguimiento (< 134 mm Hg) presentaron menor cantidad de indica-

dores finales renales, aunque en los pacientes con PAS < 120 mm Hg el riesgo de mortalidad cardiovascular (CV) fue mayor y los niveles de PAD < 85 mm Hg incrementaron la mortalidad CV. Los autores concluyen que el objetivo 120/85 mm Hg resulta seguro y equilibrado para prevenir eventos renales y CV.<sup>47</sup> El estudio ACCORD halló mayor cantidad de eventos en pacientes con un objetivo < 120 mm Hg con respecto a < 140 mm Hg, aunque no incluyó pacientes con NfD avanzada.<sup>43</sup> En ese estudio se produjeron muy pocos eventos y la fuerza de la relación es escasa.<sup>46</sup> En cambio, otros dos trabajos demostraron que en pacientes con nefropatía proteinúrica con FGe < 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y proteinuria > 0.5 g/día los niveles inferiores de PA retrasaron la progresión de la nefropatía.<sup>48,49</sup> En el estudio RENAAL, los niveles de PAS > 140 mm Hg se asociaron con un incremento de eventos, en comparación con una PAS < 130 mm Hg, y la PP > 60 mm Hg se asoció con mayor progresión de la ERC.<sup>50</sup> El estudio ADVANCE, que incluyó un 20% de pacientes con FGe < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> concluyó que la reducción de PAS a niveles < 110 mm Hg se asociaba con disminución de los eventos renales, aun en pacientes con niveles previos en el rango de normotensión, y sin un nivel inferior para este beneficio hasta 106 mm Hg.<sup>51</sup>

Podemos concluir que la fijación de objetivos para el nivel de PA debería ser considerada individualmente no sólo en función de las cifras actuales de PA sino teniendo en cuenta además la edad, la salud vascular general, los antecedentes coronarios o cerebrovasculares y la persistencia de albuminuria. La prevención de la progresión de la NfD requiere niveles menores de PA que la de los eventos coronarios, pero similares a los de la prevención de los eventos cerebrovasculares. En los pacientes añosos con PP elevada podrían permitirse niveles objetivos mayores de PAS para evitar la disminución excesiva de la PAD y evitar eventos coronarios.

### Alternativas terapéuticas

Todos los pacientes con DBT deberían recibir asesoramiento para adoptar hábitos de vida saludables para la protección CV y renal, como condición excluyente para alcanzar tanto los niveles deseados de PA como los objetivos del tratamiento de otros factores de riesgo.<sup>6</sup> La ingesta de sodio debería ser < 2 000 mg/día, ya que ingestas mayores han demostrado asociarse a niveles más elevados de PA, aumento de la resistencia vascular renal, flujo plasmático renal, presión capilar glomerular y fracción filtrada, conjunto de factores que influyen en el incremento de la proteinuria y que son mayores en individuos con índice de masa corporal > 25 kg/m<sup>2</sup>.<sup>52</sup> Inversamente, las dietas con bajo contenido de sodio producen beneficios sobre la estructura y la función cardíaca, disminuyen la incidencia de eventos cerebrovasculares, la proteinuria y la progresión del daño renal.<sup>53,54</sup> En los pacientes con PA < 130/85 mm Hg y albuminuria persistente debería optimizarse el control glucémico, restringir la ingesta de sodio a < 2 000 mg/día y una restricción proteica a 0.8 g/kg del peso ideal, ya que la ingesta proteica se asocia con hiperfiltrado y proteinuria.<sup>7</sup> Cuando persista la albuminuria podrá indicarse un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona co-

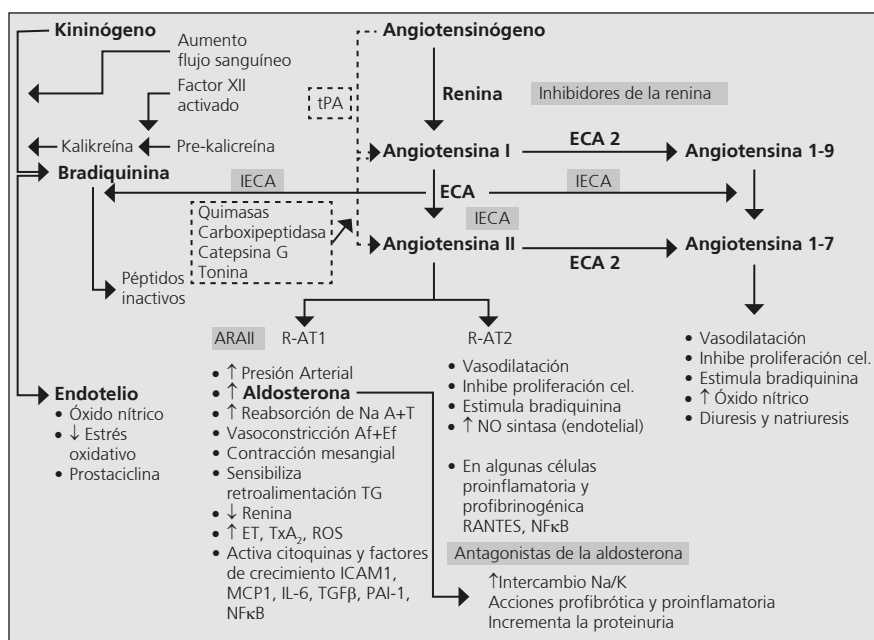


Figura 2. Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

mo nefroprotector, aun con niveles normales de PA y DBT2, aunque esto parece ser más controvertido en la DBT1.<sup>55,56</sup>

El tratamiento antihipertensivo disminuye la velocidad de declinación del FG.<sup>14,57,58</sup> Los metanálisis muestran que la mayor parte de los efectos beneficiosos de los antihipertensivos se relacionan con la disminución de la PA en pacientes con DBT o sin DBT.<sup>32,59</sup> Los fármacos que mostraron mayor efectividad para disminuir la velocidad de la progresión de la NfD son los inhibidores del SRAA, tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como los ARAII.<sup>60-63</sup>

La reducción de la albuminuria es un objetivo adicional del tratamiento antihipertensivo, de enorme relevancia en el manejo de la NfD para obtener nefroprotección. El descenso de la PA se asocia generalmente a disminución de la albuminuria, y los inhibidores del SRAA reducen los niveles de albuminuria más que otras drogas para el mismo nivel de PA, al interferir con mecanismos hemodinámicos, profibróticos y proinflamatorios; la albuminuria es un factor subrogante de la progresión de la ERC ligado a los niveles de PA,<sup>7</sup> la albúmina ultrafiltrada es reabsorbida por el túbulo, lo que desencadena una cascada inflamatoria profibrótica túbulo-intersticial.<sup>64</sup> La albuminuria de bajo grado (microalbuminuria) en el paciente con DBT1 se asocia con mecanismos hemodinámicos intrarrenales e hiperfiltración glomerular en las etapas tempranas de la NfD. Por este motivo, la inhibición del SRAA es central en la estrategia terapéutica de la protección renal en la DBT<sup>60,62-65</sup> y los efectos más destacados se observaron sobre la evolución de la nefropatía.<sup>60,61</sup> El tratamiento antihipertensivo en la NfD requiere múltiples drogas. La evidencia sugiere la indicación inicial de un inhibidor del SRAA dirigido a los objetivos de PA, albuminuria y progresión de la ERC.<sup>5</sup>

Los trabajos que incluyeron una extensa cantidad de pacientes con nefropatías proteinúricas avanzadas demostraron que la administración de un inhibidor del SRAA retrasaba el deterioro del FG en forma independiente de los beneficios adjudicables a la disminución de la PA.<sup>62,63,66</sup> Uno de los primeros estudios comparativos mostró menor tasa de progresión con captopril en comparación con atenolol en pacientes con DBT1.<sup>60</sup> Efectos similares se obtuvieron en sujetos con DBT2 tratados con irbesartán.<sup>62</sup> Varios estudios posteriores con inhibidores del SRAA demostraron que la disminución en la tasa de progresión no podía explicarse solamente por el descenso de la PA, y la indicación de IECA o ARAII se ha convertido en la terapia antihipertensiva estándar para los



pacientes con NfD. Las normativas coinciden en que el tratamiento de la HTA en el paciente con DBT debe iniciarse con drogas que interfieran con el SRAA, tales como los IECA o los ARAlI.<sup>4,5,60-63</sup> La integración de los resultados de los estudios que evaluaron los IECA o los ARAlI para el tratamiento de la HTA en pacientes con DBT2 remarcan las ventajas de ambos grupos como indicación de primera elección, sin superioridad relativa de alguno de ellos, especialmente en pacientes con proteinuria persistente, aun cuando los niveles promedio de PA alcanzados en la mayor parte de los estudios se hallaban en rangos 139-145/74-84 mm Hg, superiores a los objetivos propuestos por las normativas.<sup>7</sup>

El estudio RENAAL mostró que mientras el losartán reducía la proteinuria un 35%, el atenolol tendía a incrementarla, esta diferencia se asoció con una disminución del 16% en la progresión a los eventos finales renales; el losartán también disminuyó el riesgo renal y la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, pero no la mortalidad o el objetivo compuesto de RCV.<sup>63</sup> En el estudio LIFE, la reducción de la proteinuria fue del 33% con losartán vs. 15% con atenolol, lo que se asoció a una disminución de eventos CV.<sup>66</sup> En el estudio IDNT,<sup>64</sup> el irbesartán en dosis de 300 mg y la amlodipina en dosis de 10 mg redujeron la PA en forma similar, pero la proteinuria disminuyó un 33% vs. 6%, respectivamente, asociándose con menor progresión de la ERC (aun después de ajustar por el nivel de PA), aunque no disminuyó el riesgo de ERCT o de muerte. En el estudio IRMA, que incluyó pacientes con DBT2 con microalbuminuria, el grupo asignado a irbesartán presentó menor progresión a macroalbuminuria,<sup>67</sup> lo que demostró eficacia en la prevención aun en etapas previas a la nefropatía manifiesta. Consecuentemente, un 20% de los beneficios de los ARAlI en pacientes con DBT han sido relacionados con la mayor reducción de la proteinuria.

El estudio ACCOMPLISH comparó la administración de benazepril asociado a hidroclorotiazida o a amlodipina en pacientes diabéticos con nefropatía (creatininemia media: 1.58 mg/dl); en estos pacientes de alto riesgo se observó mayor preservación del FG en el grupo con amlodipina, aunque las diferencias en los niveles de PA podrían explicar al menos parte del efecto; en pacientes con NfD la diferencia no fue significativa.<sup>68</sup> El estudio GUARD, que comparó las mismas asociaciones, halló que la combinación de un IECA más una tiazida producía mayor disminución de la proteinuria.<sup>69</sup>

La indicación de un diurético adaptado al nivel de función renal actúa sobre la sensibilidad al sodio, los niveles de PA y previene la hiperpotasemia inducida por drogas que actúan sobre el SRAA, incrementando además el efecto antiproteinúrico.<sup>69,70</sup> Las tiazidas podrían relacionarse con alteraciones metabólicas, aunque las dosis reducidas indicadas actualmente producen efectos leves, que se reducen más aun evitando la hipopotasemia.<sup>71</sup> La clortalidona demostró algunas ventajas comparativas con respecto a la hidroclorotiazida.<sup>72</sup> En pacientes con FGe < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> deberían preferirse los diuréticos de asa, sin olvidar que la corta vida media de la furosemida suele requerir al menos dos tomas diarias.

Los betabloqueantes sólo deberían utilizarse en pacientes con antecedentes coronarios o insuficiencia cardíaca, los antagonistas del calcio (AC) serían una elección preferible para la mayoría de los pacientes, mientras otras drogas podrían indicarse en la HTA refractaria.<sup>70</sup> Los AC no dihidropiridínicos reducen la proteinuria, en tanto que los dihidropiridínicos podrían incrementarla.<sup>13</sup> La mayor parte de los hipertensos refractarios tienen expansión de volumen, que podría resolverse ajustando la ingesta de sodio y la indicación de diuréticos.<sup>73</sup>

La proteinuria persistente en los pacientes tratados con un inhibidor del SRAA se asocia a peor evolución renal, en consecuencia, se exploraron las hipótesis de inhibir el SRAA con dosis mayores de la misma droga o asociando drogas que actúen sobre el SRAA en distintos niveles, sin embargo pocos

estudios evaluaron estas modalidades en cantidad suficiente de pacientes con DBT por períodos adecuados para obtener evidencia de efectos en la supervivencia renal. Aunque la asociación de un IECA o un ARAlI con un diurético o un AC disminuye más la PA que cuando se administran dosis mayores del inhibidor del SRAA o una asociación de drogas de estos grupos,<sup>74</sup> estas estrategias logran una mayor reducción de la proteinuria.<sup>75</sup>

Un estudio evaluó la utilidad de administrar 20, 40 y 60 mg diarios de lisinopril agregado a furosemida de liberación prolongada en pacientes con DBT1.<sup>76</sup> La dosis de 40 mg logró una mayor disminución de la albuminuria pero no la superior, aunque el estudio resultó muy breve para evaluar la nefroprotección. En otro trabajo, la administración de 80 mg/día de lisinopril permitió que el 71% de los pacientes alcanzaran una PAS < 130 mm Hg asociada con disminución de la albuminuria, aunque el 14% presentó hiperpotasemia, y el 2%, hipotensión.<sup>77</sup>

Dosis supramáximas de ARAlI permitirían mayor inactivación del SRAA intrarrenal.<sup>78</sup> Si bien monodosis máximas de ARAlI no producen bloqueo de los efectos de la AII durante 24 horas, este efecto se extendería al administrar dosis supramáximas de algunos de ellos (con telmisartán pero no con losartán) o al combinarlos con un IECA.<sup>79</sup>

La administración de 150 y 300 mg de irbesartán produjo descensos similares de la PA, aunque una menor proporción de pacientes con DBT en el grupo con dosis superior progresaron a la NfD.<sup>66</sup> Posteriormente, la dosis de irbesartán se incrementó hasta 900 mg, con lo que se obtuvo una reducción adicional de la albuminuria, la cual era mayor cuanto mayor el nivel inicial, sin que se registrara riesgo de hiperpotasemia.<sup>80</sup> Es de destacar que en este estudio en todos los rangos de dosis la natriuria fue > 200 mmol/día, lo que pone de manifiesto una elevada ingesta de sodio que *per se* promueve la proteinuria. El estudio DROP mostró reducciones mayores de la albuminuria y de la presión sistólica en pacientes con DBT2 con dosis elevadas de valsartán, de hasta 640 mg.<sup>81</sup> Con dosis supramáximas de candesartán se obtuvieron resultados similares.<sup>82,83</sup> Un estudio de 3.7 años de seguimiento concluyó que dosis supramáximas, tanto de lisinopril como de losartán, disminuían la proteinuria en pacientes con ERC y sin DBT y, concomitantemente, los indicadores finales renales.<sup>84</sup> Los efectos de telmisartán en dosis de 80 mg y del valsartán 160 mg fueron comparados en un estudio que incluyó 885 pacientes con NfD, se hallaron resultados similares con ambas drogas en los indicadores CV y renales; el efecto antiproteinúrico se asoció al nivel de descenso de la PA, aunque también en este estudio la excreción de sodio fue muy elevada (> 180 mmol/día).<sup>85</sup>

Un tercio de la generación de AII renal en los pacientes con dieta hiposódica se realiza por vías alternativas a la ECA, la proporción podría ser mayor aun en pacientes con NfD.<sup>86,87</sup> La AII intrarrenal disminuye con la administración de ARAlI, aunque aumenta la AII plasmática. La combinación de dosis submáximas de IECA y ARAlI disminuye la AII intrarrenal, en comparación con dosis máximas de las monodrogas,<sup>88</sup> y estimula la producción de ECA2, que incrementa la producción de Ang1-7, con acciones vasodilatadoras, antifibróticas y natriuréticas<sup>89</sup> (Figura 2).

Los trabajos iniciales con la asociación de IECA y ARAlI, de breve duración y que incluyeron pocos pacientes, mostraron mayor reducción en los niveles de la PA y de la proteinuria.<sup>76,80,90</sup> La inhibición en otro nivel del SRAA en pacientes con proteinuria persistente habiendo alcanzado dosis máximas de IECA o ARAlI permite disminuir la proteinuria.<sup>91</sup> El estudio CALM II comparó la adición de candesartán con la duplicación de la dosis habitual de lisinopril, con resultados similares para la PA y la albuminuria al año, aunque la duración fue breve para evaluar resultados sobre la prevención del riesgo renal y CV.<sup>92</sup> El estudio ONTARGET<sup>93</sup> incluyó suficiente can-

tividad de pacientes por un período prolongado, comparó en tres grupos la administración de dosis máximas recomendadas de ramipril (10 mg), con las de telmisartán (80 mg) y con la asociación en pacientes con RCV elevado; aunque la comparación entre drogas no mostró diferencias, la asociación produjo mayor frecuencia de hiperpotasemia, declinación del FG y eventos CV; en análisis posteriores estos eventos fueron adjudicados al menos parcialmente a las bajas cifras de PA. Los resultados no fueron concluyentes en pacientes con alto riesgo renal (diabetes, albuminuria, hipertensión), aunque mostraron menor progresión de la albuminuria, por cuanto los autores concluyeron que no debía indicarse la asociación a pacientes con bajo riesgo y que se requerían otros estudios en pacientes con NfD.<sup>93,94</sup> Otros estudios mostraron que la asociación IECA-ARAII disminuyó la necesidad de internaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca, pero en sujetos con infarto de miocardio reciente se observó mayor incidencia de eventos adversos sin beneficios terapéuticos, mayormente hipotensión, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal.<sup>95</sup> Recientemente, se publicó un estudio en el cual se comparó olmesartán con placebo durante 3.2 años de seguimiento en pacientes con NfD que recibían IECA. El grupo tratado con olmesartán disminuyó la PA, la proteinuria y la tasa de caída del FG; sin embargo presentó más eventos CV y no redujo los indicadores de supervivencia renal (duplicación de los niveles de creatinina o ERC).<sup>96</sup> El doble bloqueo resultaría más efectivo en los estadios iniciales, promoviendo las intervenciones tempranas en el tratamiento de la NfD, aunque se recomienda reservarla para pacientes con proteinuria elevada persistente con una monodroga, controlados por un especialista entrenado.<sup>66,97-99</sup>

Están en curso tres estudios que analizan la asociación de un IECA más un ARAII: VA-NEPHRON,<sup>100</sup> LIRICO<sup>101</sup> y VALID,<sup>102</sup> se espera que los resultados permitan conocer mejor los efectos de estas asociaciones.

Recientemente se han descrito los efectos amplificadores de la renina circulante sobre la formación de AII y el daño tisular.<sup>103</sup> Los estudios iniciales con inhibidores de la renina resultan promisorios, con disminución de la PA y de la proteinuria.<sup>104</sup> En el estudio AVOID, de 6 meses de duración, la combinación de losartán y el inhibidor directo de la renina aliskiren redujo la proteinuria.<sup>105</sup> La asociación de un IECA o un ARAII con aliskiren en la prevención de eventos CV en pacientes diabéticos de alto riesgo fue evaluada posteriormente en otro estudio de plazo más prolongado que fue interrumpido prematuramente por la posibilidad de incrementar los eventos cerebrovasculares no fatales, las complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión.<sup>106</sup>

En resumen, las dosis supramáximas de IECA o ARAII tanto como las combinaciones entre sí o con aliskiren pueden lograr una mayor reducción de la proteinuria que una sola droga en dosis habituales en pacientes hipertensos con ERC vinculada o no a NfD, pero el valor de la proteinuria como subrogante de nefroprotección y los resultados adversos en los estudios ONTARGET y ALTITUDE deberían inducir a que esperemos los resultados de los estudios en curso para decidir la indicación de esta estrategia, exceptuando pacientes muy seleccionados tratados por un especialista entrenado.

La asociación con antagonistas de la aldosterona (AA), espironolactona y eplerenona, ha sido explorada en algunos trabajos experimentales y pocos trabajos clínicos que sugieren mayor reducción de la proteinuria y protección renal, aunque la utilización de estas drogas en pacientes con nefropatía debe ser cuidadosamente vigilada para detectar tempranamente el incremento de la potasemia y eventualmente de la creatininemia.<sup>103</sup> Los niveles de aldosteronemia deberían descender tanto con la administración de IECA como de ARAII, pero en hasta el 40% de los pacientes regresa al valor pretratamiento (escape de aldosterona), lo que se relaciona con daño renal, HTA e incremento de la albuminuria.<sup>107,108</sup> En pacientes que no alcanzan los objetivos de PA con IECA

o ARAII el agregado de eplerenona posibilita descensos significativos de la PA, lo que permite establecer la hipótesis de que existiría una secreción residual de aldosterona.<sup>109,110</sup> La adición de espironolactona mostró una disminución de la proteinuria independientemente de la PA, variando esta última inconstantemente con la asociación.<sup>26</sup> El agregado de 25 mg de espironolactona, comparado con 100 mg de losartán, en pacientes con DBT tratados con 80 mg de lisinopril produjo mayor descenso de la proteinuria y mayor nivel de potasemia, sin cambios significativos de la PA.<sup>111</sup> La hiperpotasemia es frecuente cuando se asocian IECA o ARAII con AA en pacientes con ERC, aunque esto depende de la potasemia y del FG previos.<sup>112</sup> En pacientes con NfD tratados con dosis máximas de IECA el agregado de espironolactona produjo mayor reducción de la albuminuria, en comparación con placebo, y esta acción no pudo atribuirse al descenso de la PA.<sup>113</sup> Una revisión sistemática de ocho estudios que evaluaron la asociación de AA a IECA o a ARAII se asoció con disminución de la PA, proteinuria y una tasa de declinación del FG, con hiperpotasemia significativa en uno de los estudios, pero los autores concluyen que la evidencia no es fuerte como para recomendar esta asociación ya que aún carecemos de estudios de prevención de la progresión de la ERC y de los eventos CV.<sup>114</sup> Un estudio que incluyó pacientes con NfD leve halló una disminución significativa de la albuminuria con la administración de eplerenona.<sup>115</sup> Sin embargo, no disponemos aún de estudios clínicos en pacientes con enfermedad renal más avanzada.

La creatininemia y la potasemia deben ser controladas en los pacientes que reciban inhibidores del SRAA en uno o más niveles, AA o diuréticos a los 7-15 días de realizar un ajuste de dosis, o cada 3-6 meses en los pacientes con tratamiento estable, aun con niveles previos en un rango aceptable.<sup>5</sup> Al administrar un inhibidor del SRAA se puede observar una reducción inicial del FG de hasta el 30% dentro de los 7 a 15 días, la cual se relaciona con disminución del hiperfiltrado y no con deterioro estructural; posteriormente, el FG puede regresar a los valores previos o intermedios, y la evolución esperada es la menor velocidad de deterioro del FG. No existe acuerdo para fijar un nivel de FG que constituya una contraindicación absoluta de los inhibidores del SRAA.

### Algoritmo terapéutico

Describimos a continuación un algoritmo por cumplimiento de objetivos de PA y albuminuria (Figura 3) basado en otros previamente publicados.<sup>116,117</sup> La fijación de objetivos debería compartirse con el paciente.

La indicación del tratamiento antihipertensivo debería estar precedida por una evaluación del metabolismo hidrocarbonado y de la función renal, ya que los pacientes con mal control metabólico son más refractarios al tratamiento antihipertensivo.<sup>7,117</sup> Los objetivos actualmente sugeridos por las guías son PA < 130/80 mm Hg en todos los pacientes y < 125/75 mm Hg en pacientes con relación albuminuria/creatininuria > 1 000 mg/g, en los pacientes añosos se fijarán objetivos más elevados para evitar eventos por hipoflujo.<sup>6,118,119</sup>

Cada paso del algoritmo será evaluado a las 2-4 semanas de su indicación; en los pacientes añosos los ajustes se realizarán a intervalos mayores y con escalamiento posológico menor para evitar eventos indeseables. El incremento de la creatininemia > 30% cuando se indica o ajusta la dosis de un IECA o un ARAII indicará la sospecha de lesión de las arterias renales. Incrementos menores de la creatininemia pueden ser tolerados, se observa frecuentemente una remisión en períodos más prolongados manteniendo las dosis. Los pacientes con PAS de 130-139 mm Hg o PAD de 80-89 mm Hg podrían ser tratados con modificaciones de los hábitos de vida durante un máximo de tres meses, aunque este nivel de PA no será frecuente en pacientes con NfD avanzada. Si no se alcanzan los objetivos debería adicionarse tratamiento farmacológico.

Con PAS de 140-149 mm Hg o PAD de 90-99 mm Hg se indicarán modificaciones de los hábitos de vida y tratamiento farmacológico simultáneamente. El tratamiento farmacológico inicial de los pacientes con DBT y HTA debe realizarse con IECA o ARAII en dosis submáximas que se incrementarán progresivamente. Cuando una de estas clases no sea tolerada debería ser sustituida con la otra.

Las normas recomiendan iniciar tratamiento con asociaciones de drogas en pacientes cuyos niveles de PA superan los objetivos en 20/10 mm Hg.<sup>6,118,119</sup> La droga para asociar con un IECA o un ARAII podría ser un diurético o un AC. Como el diurético debe seleccionarse de acuerdo con el nivel de función renal, frecuentemente los pacientes con nefropatía diabética avanzada requerirán un diurético de asa (furosemida o torasemida), cuando el FGe sea  $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .<sup>118</sup> Cuando la PA sea  $> 150/90 \text{ mm Hg}$  podría iniciarse con un inhibidor del SRAA como monodroga o con la asociación con AC o diuréticos adecuados al nivel de función renal, prefiriendo estos últimos si la PP es muy amplia. Frecuentemente se requerirá la asociación de los tres grupos, inhibidor del SRAA más AC más diurético, la mayor parte de los estudios controlados han requerido tres o más drogas para alcanzar los objetivos.<sup>6</sup>

En algunos pacientes con  $\text{FGe} > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  que no alcanzan el objetivo con la asociación inhibidor del SRAA más un AC más un diurético puede asociarse un AA, en este caso se prefiere la eplerenona, que produce menos eventos adversos o hiperpotasemia que la espironolactona, aunque la potasemia debería ser cuidadosamente evaluada con ambas drogas.

Si no se alcanzan los objetivos de PA con las asociaciones enunciadas debería aumentarse las dosis hasta los niveles máximos de cada droga o agregar otras drogas de otros grupos terapéuticos. Frecuentemente, en estos pa-

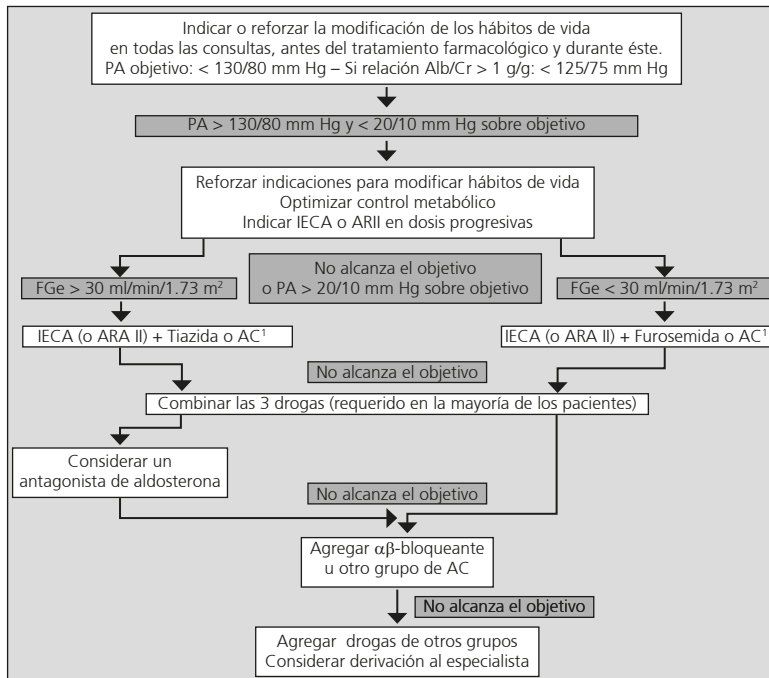


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión en el paciente con diabetes y nefropatía.

cientes puede requerirse la intervención de un especialista entrenado.

La disminución de la albuminuria es un objetivo adicional al de PA. Dada la fuerte asociación de la persistencia de la albuminuria con PA elevada, no es útil solicitar esta evaluación muy frecuentemente hasta no alcanzar los niveles objetivo de PA. En estos pacientes se revisará además el cumplimiento de las pautas nutricionales promotoras de proteinuria (proteínas y sodio). La indicación de dosis supramáximas de un inhibidor del SRAA o la asociación de drogas que actúan en distintos niveles del SRAA debe ser realizada cuidadosamente por un profesional entrenado, pesando la mayor frecuencia de eventos CV, progresión de la ERC e hiperpotasemia comparado con la mayor disminución de la albuminuria.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siicalud.com

**Cómo citar este artículo:** Wassermann AO, Grosso CP. Tratamiento de la hipertensión arterial en la nefropatía diabética avanzada. *Salud i Ciencia* 19(2):142-7, Jun 2012.  
**How to cite this article:** Wassermann AO, Grosso CP. Hypertension treatment in advanced diabetic nephropathy. *Salud i Ciencia* 19(2):142-7, Jun 2012.  
*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

#### Bibliografía

1. US Renal Data System (USRDS). Annual data report: 2009. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2009. [http://www.usrds.org/adr\\_2009.htm](http://www.usrds.org/adr_2009.htm). Último acceso 16 de enero de 2012.
2. Stel VS, Van de Luijngaarden MW, Wanner C, Jager KJ, on behalf of the European Renal Registry Investigators. The 2008 ERA-EDTA Registry Annual Report—a précis. *NDT Plus*. 2011;4:1-13.

3. [www.san.org.ar/docs/INFORME-PRELIMINAR-REGISTRO-2009-2010\\_VERSION-ESPAÑOL.pdf](http://www.san.org.ar/docs/INFORME-PRELIMINAR-REGISTRO-2009-2010_VERSION-ESPAÑOL.pdf). Último acceso 16 de enero de 2011.
4. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 49 (Suppl 2):S12-S154, 2007.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 33 (Suppl 1):S11-S61, 2010.

6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, y col. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206-1252, 2003.
7. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 18:28-41, 2011.
8. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, y col. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 5:673-682, 2010.

# Implementación de habitaciones individuales en la unidad de cuidados intensivos neonatales

## *Individual-room in the neonatal intensive care unit*



**Omer Erdeve**  
MD, Associate Professor of Neonatology, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turquía

**Gozde Kanmaz**, MD, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turquía

**Ugur Dilmen**, Professor of Neonatology, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara, Turquía

### Abstract

*Separation of mothers from their preterm babies during their neonatal intensive care hospitalization disrupts the continuity of care and decreases the quality of care due to increased anxiety and stress, and causes neurodevelopmental and behavioral problems in the long-term. Family-centered care is an approach to the planning, delivery, and evaluation of healthcare that is based upon a partnership between healthcare professionals and families of patients. After observing that the classical approach failed to support the neurodevelopment of infants and mother-infant interaction, this approach affected the design of units, and new arrangements have been planned to meet the needs of infant, family and professionals. In this review the importance of family-centered care in a neonatal intensive care unit and the effects of this approach on unit designs are discussed.*

**Key words:** design, family centered care, parent, premature, neonatal intensive care unit, newborns

### Resumen

La separación de las madres de sus bebés prematuros durante su internación en cuidados intensivos neonatales interrumpe la continuidad de la atención y disminuye su calidad, debido al aumento de la ansiedad y el estrés, y origina problemas en el neurodesarrollo y en la conducta a largo plazo. La atención centrada en la familia es un enfoque para la planificación, ejecución y evaluación de la asistencia sanitaria que se basa en la colaboración entre los profesionales de la salud y las familias de los pacientes. Luego de observar que el enfoque clásico no logra fomentar el desarrollo neurológico de los niños y la interacción madre-hijo, este método modifica el diseño de unidades, y propone nuevas disposiciones para satisfacer las necesidades de los neonatos, sus familias y los profesionales de la salud. En esta revisión se discuten la importancia de la atención centrada en la familia en la unidad de cuidados intensivos neonatales y los efectos de este enfoque sobre los diseños de dichas unidades.

**Palabras clave:** diseño, atención centrada en la familia, padres, prematuros, unidad de cuidados intensivos neonatales, neonatos

### Introducción

El campo de los cuidados intensivos neonatales ha cambiado drásticamente en los últimos 40 años. Los avances tecnológicos y científicos han logrado disminuir la morbilidad y mortalidad neonatales. Sin embargo, la internación de un recién nacido en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) puede ser una de las experiencias más aterradoras y abrumadoras para los padres. Las familias y los profesionales de la salud destacan lo estresante, difícil y sensibilizadora que puede ser esta experiencia.<sup>1-8</sup> La atención centrada en la familia (ACF) se está convirtiendo en un estándar de atención en las UCIN. Esta filosofía considera a la familia como la fuente primaria de fuerza y apoyo para el niño, e incorpora el respeto, la información, la elección, la flexibilidad, la autonomía, la colaboración y el apoyo en todos los niveles de prestación de servicios.<sup>9-11</sup> Sobre todo, la ACF se asocia con numerosos beneficios, incluyendo reducción en la duración de la internación, la mejora del vínculo entre los padres y el hijo, la mejora del bienestar de los niños prematuros, un mejor cuidado de la salud mental, una mejor asignación de los recursos, la disminución de la probabilidad de sufrir demandas legales y una mayor satisfacción del paciente y la familia.<sup>12</sup> Convertir una UCIN tradicional en un dispositivo de atención centrado en la familia suele ser un emprendimiento largo y difícil. Se requiere reformar el ambiente, las políticas, los programas y, tal vez lo más difícil de todo, la actitud del personal en sus

interacciones cotidianas con las familias. Al igual que todos los emprendimientos, éste comienza con unos pocos pasos en la dirección correcta.

### La ACF

La ACF es una filosofía de cuidado que reconoce las necesidades únicas e individuales de cada niño y su familia. Se enfoca en el papel esencial que cumple la familia en la vida del niño. Las familias reciben apoyo en sus funciones de cuidado natural y toma de decisiones, mientras que el personal médico respeta las fortalezas únicas de las personas y las familias. La ACF se basa en cuatro conceptos principales:<sup>13</sup>

1. Dignidad y respeto: Los niños, sus padres y familias, y el resto de las personas que participan en el cuidado del bebé son tratados con dignidad y respeto,

2. Intercambio de información: Los profesionales de la salud se comunican y comparten información completa e imparcial con las familias de manera útil y fortalecedora,

3. Participación de la familia: Las familias construyen sus fortalezas al participar en experiencias que mejoran el control y la independencia,

4. Colaboración de la familia: La colaboración entre las familias y los profesionales se da dentro del desarrollo de políticas y programas y de la formación profesional, así como en la prestación de la atención.


### Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 17/9/2011 – Aprobación: 28/12/2011  
Primera edición, www.siicsalud.com: 10/7/2012

Enviar correspondencia a: Omer Erdeve, 312  
Ulusoy City 16B-46 2432. Cadde Agacseven  
Sokak Cayyolu 06830, Ankara, Turquía  
omererdeve@yahoo.com

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

Los posibles beneficios de la ACF en la UCIN han sido bien descritos. La participación de las familias en los procesos de toma de decisiones y el cuidado de sus hijos se está convirtiendo en un área de enfoque para los proveedores de cuidado de las UCIN de todo el mundo. Hay una lista creciente de organizaciones profesionales que promueven la integración significativa de principios centrados en la familia en sus prácticas y recomendaciones habituales.<sup>14</sup> Existen datos que demuestran que la ACF en la UCIN puede acortar la duración de las internaciones, reducir el número de reingresos, mejorar los resultados de la lactancia materna, disminuir el nivel de estrés de los padres, aumentar la confianza de los padres luego de la externación e incrementar la satisfacción personal. Además, la participación de la familia en el cuidado del bebé brinda más satisfacción a la familia con la experiencia sanitaria. En última instancia, la ACF podría enriquecer el lazo entre el niño y su familia, lo cual mejoraría la evolución de ambos a largo plazo.<sup>15-17</sup> En el concepto de la ACF, los padres son vistos como colaboradores en el cuidado de sus recién nacidos y no sólo como visitantes.<sup>19</sup>

### Los principios de la ACF

Los principales componentes de este enfoque se definieron en la declaración de política de la Academia Americana de Pediatría (AAP):<sup>20</sup>

1. El cuidado neonatal centrado en la familia debería basarse en una comunicación abierta y honesta entre padres y profesionales.

2. Para trabajar con los profesionales en la toma de decisiones terapéuticas informadas, los padres deberían tener a su disposición los mismos hechos y la misma interpretación de esos hechos que los profesionales, lo cual incluye información médica presentada en forma comprensible, información sobre los interrogantes terapéuticos, información de padres cuyos hijos han pasado por condiciones médicas similares, y acceso a la historia clínica y a las recorridas médicas.

3. En los casos de enfermedades médicas que implican altas tasas de morbilidad y mortalidad, gran sufrimiento o controversias médicas importantes, los padres, completamente informados, deberían tener el derecho de tomar decisiones sobre el tratamiento agresivo para sus hijos.

4. A los futuros padres se les debería ofrecer información sobre la mala evolución del embarazo y brindarles la oportunidad de declarar por adelantado sus preferencias de tratamiento si el bebé nace muy prematuramente o en estado crítico.

5. Los padres y los profesionales deben trabajar juntos para reconocer y aliviar el dolor de los bebés que requieren asistencia intensiva.

6. Los padres y los profesionales deben trabajar juntos para asegurar un entorno adecuado para los bebés en la UCIN.

7. Los padres y los profesionales deben trabajar juntos para garantizar la seguridad y eficacia de los tratamientos neonatales.

8. Los padres y los profesionales deben trabajar juntos para generar políticas y programas de guardería que promuevan las habilidades de crianza y fomenten la máxima participación de las familias con sus bebés internados.

9. Los padres y los profesionales deben trabajar juntos para promover un seguimiento significativo a largo plazo de todos los niños de alto riesgo que sobreviven luego de su paso por la UCIN.

10. Los padres y los profesionales deben reconocer que los recién nacidos críticamente enfermos puede resultar dañados tanto por el exceso de tratamiento como por su deficiencia, por lo que se debe insistir en que las leyes y políticas terapéuticas se basen en la compasión.

### La presencia y participación de los padres en el cuidado de los niños

Para los recién nacidos, el ambiente de la UCIN puede ser muy estresante, con largos períodos de luz, ruidos artificiales

y perturbaciones repetidas producto de los procedimientos de asistencia. La separación de la madre puede causar estrés tanto para el niño como para ella misma.<sup>21-27</sup> Se ha sugerido la puesta en marcha de una iniciativa de atención neonatal humanitaria basada en las necesidades psicológicas de los recién nacidos enfermos y prematuros, en la que uno de los pasos consista en dar a la madre la oportunidad de permanecer en el hospital con su bebé las 24 horas del día.

Incluso ahora que la participación de los padres en la UCIN tiene un lugar destacado en la agenda internacional de investigación, la mayoría de los padres aún están separados de sus hijos durante la mayor parte de la estadía hospitalaria. Una encuesta sobre UCIN llevada a cabo en 8 países europeos entre 2004 y 2005 reveló que los padres pueden visitar a su recién nacido en cualquier momento a lo largo del día en las unidades ubicadas en el noroeste de Europa, pero no en España e Italia.<sup>28</sup>

Desde Turquía, Erdeve y col. informaron de que la ACF se asociaba con una reducción de la tasa de reinternaciones posteriores al alta y de las consultas posnatales a los servicios de guardia.<sup>29</sup> Una UCIN en Pakistán permitió la participación de las madres en todos los cuidados básicos de enfermería de los niños nacidos prematuramente antes de su externación, y esta práctica redujo significativamente la duración de la estadía hospitalaria sin aumentar las tasas de reingreso.<sup>30</sup> En la Maternidad Universitaria Zekai Tahir Burak, cuya UCIN cuenta con 150 camas de nivel II y III, existen 14 habitaciones individuales que han sido separadas para la ACF que se implementa desde 2005, y se han demostrado sus efectos adicionales sobre el estado de ánimo la madre y el éxito en la atención del recién nacido (datos no publicados).

Los niños que nacen con un muy bajo peso corren un alto riesgo de recibir poca estimulación para su desarrollo.<sup>31</sup> Estos niños presentan hipersensibilidad a los estímulos, mayores dificultades para mantener el estado de alerta y una mayor necesidad de ayuda para recuperar la estabilidad en comparación con los recién nacidos de término.<sup>32-34</sup> Los neonatos prematuros son menos sensibles a la interacción que los recién nacidos de término y poseen niveles más bajos de señalización neuronal. Las dificultades relacionadas con la observación e interpretación de estas débiles señales hacen que los niños sean más impredecibles para sus padres y otros cuidadores.<sup>35</sup>

Además de poder interpretar los signos de angustia y otras necesidades del niño y actuar sobre ello, se deben tener en cuenta las posibilidades del personal de la UCIN, que tiene más de un bebé a quien cuidar. En las guarderías en las que los padres participaban en la atención, ellos pasaron rápidamente a ser los principales cuidadores de sus hijos, y la mayor continuidad permitió que los progenitores pasaran la mayor parte del tiempo con su hijo y tuviesen más posibilidades de contribuir a una atención más personalizada. La investigación sobre las intervenciones terapéuticas individualizadas ha revelado que éstas se asocian con efectos positivos sobre el estrés y el sueño de los niños y también sobre la duración de la internación en recién nacidos muy prematuros.

### La orientación de los padres que acceden a la UCIN

Cuando los niños ingresan a la UCIN, sus padres quedan sometidos a nuevos sonidos, a ver imágenes nuevas y a conocer nuevas personas. Dentro de este nuevo entorno, que puede ser abrumador, deben tomar decisiones importantes acerca de cuestiones tales como el sostén de vida de sus hijos y su participación en la atención médica. Una UCIN con una estrategia de ACF alienta el diálogo entre los padres y los profesionales y facilita la participación de los primeros en todos los aspectos del cuidado de sus hijos gravemente enfermos.

Algunas recomendaciones para orientar a los padres que ingresan a las UCIN<sup>36</sup> son:

1. Los padres deben ser recibidos en la guardería de forma acogedora.
2. Los padres deben ser informados de manera sistemática, y no sólo en caso de crisis.
3. Las evaluaciones y observaciones sobre los neonatos por parte de los padres deben ser escuchadas y apreciadas.
4. Se debe educar a los padres sobre el apoyo que requieren los niños para su desarrollo.
5. La comodidad y el tratamiento del dolor del bebé deben discutirse con los padres.
6. Los padres deben ser informados sobre la duración estimada de la internación, y preparados para el alta y la transición a la atención domiciliaria.
7. Deben evaluarse de forma sistemática las mejorías y la participación de los padres en la atención médica.
8. Se debe tener en cuenta la dinámica familiar y su respuesta al estrés y a las crisis, y los padres deben ser alentados a considerar sus propias necesidades, así como las del bebé.
9. Se debe fomentar la comunicación e interacción con otras familias.

El diseño de una habitación individual permite que las familias permanezcan con sus hijos durante las recorridas médicas, la realización de procedimientos a otros niños, los cambios de turnos de enfermería, las situaciones de emergencia e incluso la muerte del niño.<sup>37-39</sup> Las familias que se encuentran en cubículos individuales no tienen que observar y lidiar con las dificultades por las que están pasando otras familias. Además, se respeta la privacidad de la familia y se evita que los demás sean testigos de sus dificultades. Este diseño también permite mejorar la comunicación de los médicos y los enfermeros con las familias, y se reafirma la confidencialidad tanto para el niño como para su familia. Las familias están presentes y disponibles para una comunicación cara a cara durante las rondas y los cambios de turno, que son los momentos en que pueden expresar su necesidad de información al mayor número de profesionales.

La confidencialidad y la educación de la familia son dos de las prioridades más altas para el personal de la UCIN. Estas prioridades se satisfacen mejor en la intimidad de las habitaciones individuales. Este diseño permite optimizar el tiempo del personal al brindar una ACF que fomenta el desarrollo del niño en la UCIN. En este entorno, los enfermeros pueden pasar más tiempo de buena calidad con la familia, sin preocuparse de ser oídos o interrumpidos por otras familias. La comunicación mejora por la disminución de los ruidos y otras distracciones. Se facilita la creación de un vínculo con el niño y su familia, y se promueve el cumplimiento del objetivo de lograr la confianza de la familia con respecto al personal y sus habilidades de cuidado.<sup>37,38</sup>

### La aplicación de la ACF en el sistema de la UCIN

Históricamente, las UCIN fueron diseñadas para optimizar la atención médica de los niños y satisfacer las necesidades de personal. El diseño típico de la UCIN no fomenta completamente el desarrollo neurológico infantil ni la relación entre el niño y su familia. Los expertos están reconsiderando el diseño hospitalario, con el fin de satisfacer mejor las necesidades de los pacientes, sus familiares y el personal sanitario. El diseño de habitaciones individuales ofrece muchas ventajas para el cuidado de los pacientes y es compatible con la idea de ACF. Las habitaciones individuales reducen las tasas de infecciones intrahospitalarias y los errores en la administración de medicamentos que suelen ocurrir en relación con los cambios de habitación o de cama.<sup>36-40</sup>

Las habitaciones individuales mejoran la confidencialidad del paciente, disminuyen los niveles de ruido, facilitan el apoyo social para las familias y mejoran la comunicación personal con las familias. Además, ofrecen a los padres un lugar más cómodo para quedarse con su bebé durante las fases agudas de la enfermedad y una amplia oportunidad para el

alojamiento conjunto antes de la externación. En el futuro, se debe permitir que las familias que ya han pasado por la UCIN participen en su diseño, para que puedan desempeñar un papel activo en las instalaciones hospitalarias y en los comités de diseño, desde su inicio hasta su finalización. La UCIN del futuro tiene la oportunidad única y la obligación de respaldar a la AFC junto con la atención médica pediátrica que sustente el desarrollo junto con los avances en la medicina neonatal, de manera que permitan aprovechar la práctica basada en la evidencia y el enorme potencial para mejorar la evolución de los neonatos y las relaciones de los niños con sus familias.<sup>36-41</sup>

No todas las UCIN tienen la oportunidad de rediseñar las habitaciones para que sean individuales. Sin embargo, la ACF es una estrategia de atención que puede ser implementada con éxito en una UCIN de diseño tradicional.<sup>39</sup>

La UCIN es un sistema en sí mismo, pero también es parte de una entidad más grande —el hospital. Comprender los amplios procesos de sistemas es útil para reconocer los cambios, las actitudes y las adaptaciones que se produjeron en relación con la ACF. La implementación de la ACF en la UCIN incluye cambios en los valores, una mayor colaboración, la incorporación de conocimientos de las ciencias conductuales y adaptaciones que podrían mejorar la vida y la cultura de los profesionales y los pacientes que conviven en el sistema de la UCIN.<sup>40</sup> La implementación de un enfoque en la atención basada en las relaciones induce un cambio en los valores dentro de la UCIN, marcado por la constatación de que el crecimiento y el desarrollo personal son importantes. El objetivo principal para todos se convierte en el cuidado del niño y la familia. La eficacia para lograr este objetivo es de suma importancia, a pesar de los cambios drásticos que ocurren en la medicina, la enfermería y la administración hospitalaria. Las UCIN son parte del objetivo global de la organización hospitalaria, que se esfuerza por cumplir con los objetivos financieros, mejorar la atención de los pacientes y alcanzar los objetivos de sus líderes corporativos.

La ACF es un método de atención que está cambiando el modo en que la organización hospitalaria aborda las necesidades de los pacientes directamente desde el trato con ellos. De hecho, la ACF ha sido parte del impulso para dirigir la remodelación y reestructuración de los entornos de las UCIN de todo el mundo. El incremento del respeto y la sensibilidad se han convertido en un valor integral en la UCIN, y a pesar de la tecnología, la atención se está orientando hacia la toma de conciencia de que el niño pequeño es el centro de todo. Este enfoque podría incluir la planificación y presentación de casos individuales en las rondas de desarrollo, la creación de comisiones de trabajo para llevar a cabo proyectos específicos de unidades de desarrollo, el ajuste y la modificación del entorno y la creación de un grupo de consejería y apoyo para los padres.

La atención personalizada del desarrollo de los niños de la UCIN tiene como objetivo el ahorro de energía para el bebé, el fomento de la autorregulación, la prevención de la agitación y la estabilización del sistema fisiológico. Las estrategias para mejorar la regulación de las funciones autonómica, motoras y de estado del niño se basan en una cuidadosa observación del comportamiento durante la atención y el manejo, y su individualización de acuerdo con la edad y las condiciones clínicas del niño. El apoyo puede ser específico, por ejemplo, para el niño frágil que necesita ser protegido de los estímulos ambientales, o para el niño en recuperación que necesita que se le facilite una interacción social adecuada. La observación continua de la capacidad de respuesta del bebé a la asistencia y al entorno es una preocupación constante. De acuerdo con lo que demuestran los patrones conductuales de evitación o de estrés, deben evitarse y detenerse las actividades que perturben o alteren el equilibrio del niño.<sup>39-41</sup>

## Conclusión y recomendaciones para próximas investigaciones

A pesar de la importante necesidad de apoyar a las familias con bebés en cuidados intensivos y los claros beneficios de este apoyo, es necesario lograr un progreso significativo en la captación de la ACF, en el apoyo familiar y en la construcción de una base de evidencias de las diferentes prácticas y programas integrales de ACF.

Aunque existe un gran número de estudios excelentes sobre algunos componentes de la ACF, se cuenta con pocos ensayos controlados y aleatorizados a gran escala para apoyar la mayoría de las prácticas o modelos de cuidado de la ACF. La investigación que demuestra el impacto de la ACF presenta múltiples lagunas: 1) algunos de los componentes de la ACF necesitan datos iniciales o adicionales para que su aplicación en la UCIN pueda ser fomentada; 2) los estudios basados en la población que tratan sobre apoyo familiar en

las UCIN son mínimos; 3) la información y los resultados sobre las desigualdades entre las poblaciones es particularmente escasa; 4) aún no se ha estudiado el impacto del apoyo familiar en las UCIN sobre la salud materna, especialmente en relación con el riesgo en embarazos posteriores; 5) es necesario investigar el impacto del apoyo familiar en las UCIN sobre la estabilidad y seguridad familiares; 6) hacen falta más pruebas del impacto de las UCIN centradas en la familia sobre la salud de los pacientes, incluidas las tasas de reinternación, los posibles abusos y abandonos, y la salud de los niños a más largo plazo, y 7) se debe documentar por completo las repercusiones financieras de la ACF y el apoyo familiar. Por último, la difusión y la adopción de la ACF en las UCIN se estimulará mediante el examen de la compleja interacción de todos los componentes de la ACF y su impacto potencialmente de gran alcance sobre la familia, el recién nacido y el personal de la UCIN.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siic.com

**Cómo citar este artículo:** Erdeve O, Kanmaz G, Dilmen U. Implementación de habitaciones individuales en la unidad de cuidados intensivos neonatales. *Salud i Ciencia* 19(2):148-51, Jun 2012.

**How to cite this article:** Erdeve O, Kanmaz G, Dilmen U. Individual room implemented in the neonatal intensive care unit. *Salud i Ciencia* 19(2):148-51, Jun 2012.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Van Riper M. Family-provider relationships and well-being in families with preterm infants in the NICU. *Heart Lung* 30:74-84, 2001.
- Affleck G, Tennen H. The effect of newborn intensive care on parents' psychological well-being. *Child Health Care* 20:6-14, 1991.
- Affleck G, Tennen H, Rowe J. *Infants in Crisis: How Parents Cope With Newborn Intensive Care and Its Aftermath*. New York, NY: Springer-Verlag; 1991.
- Pinch WJ, Spielman ML. Ethics in the neonatal intensive care unit: parental perceptions at four years' post discharge. *Adv Nurs Sci* 19:72-85, 1996.
- Pinch WJ, Spielman ML. Parental perceptions of ethical issues post- NICU discharge. *West J Nurs Res* 15:422-437, 1993.
- Pinch WJ, Spielman ML. The parents' perspective: ethical decision making in neonatal intensive care. *J Adv Nurs* 15:712-719, 1990.
- Stainton MC, Harvey S, McNeil D. *Understanding Uncertain Motherhood: A Phenomenological Study of Women in High-Risk Perinatal Situations*. Calgary, Alberta, Canada: University of Calgary; 1995.
- Wereszczak J, Miles MS, Holditch-Davis D. Maternal recall of the neonatal intensive care unit. *Neonatal Netw* 16:33-40, 1997.
- Smith J, White R. Nurturing design: a look at recommended newborn ICU standards. *Health Facil Manage* 14:28-31, 2001.
- Acton LP, Aoun A, Dennis E, et al. Children's health design: designing for family-centered care. *J Healthc Des* 9:129-135, 1997.
- Committee to Establish Recommended Standards for Newborn ICU Design. Recommended standards for newborn ICU design. *J Perinatol* 19(pt 2):S2-S12, 1999.
- Cooper LG, Gooding JS, Gallagher J, et al. Impact of a family-centered care initiative on NICU care, staff and families. *J Perinatol* 27 Suppl 2:S32-7, 2007.
- Ahmann E, Johnson BH. New guidance materials promote family-centered change in health care institutions. *Pediatr Nurs* 27:173-175, 2001.
- Kimberly A, Cisneros Moore, Kara Coker, et al. Implementing Potentially Better Practices for Improving Family-Centered Care in Neonatal Intensive Care Units: Successes and Challenges. *Pediatrics* 111:e450, 2003.
- Forsythe P. New practices in the transitional care center improve outcomes for babies and their families. *J Perinatol* 18(6 pt 2 suppl): S13-S17, 1998.
- Meyer EC, Coll CT, Lester BM, Boukydis CF, McDonough SM, Oh W. Family-based intervention improves maternal psychological well being and feeding interaction of preterm infants. *Pediatrics* 93:241-246, 1994.
- O'Brien M, Dale D. Family-centered services in the neonatal intensive care unit: a review of research. *J Early Interv* 18:78-90, 1994.
- McKlindon D, Barnsteiner JH. Therapeutic relationships: evolution of the Children's Hospital of Philadelphia model. *MCN Am J Matern Child Nurs* 24:237-243, 1999.
- Heermann JA, Wilson ME, Wilhelm PA. Mothers in the NICU: outsider to partner. *Pediatr Nurs* 31:176-200, 2005.
- Harrison H. The principles of family-centered neonatal care. *Pediatrics* 92:643-650, 1993.
- Bakewell-Sachs S, Gennaro S. Parenting the post-NICU infant. *Am J Matern-Child Nurs* 29(6):398-403, 2004.
- Holditch-Davis D, Miles MS. Mothers' stories about their experiences in the neonatal intensive care unit. *Neonatal Netw J Neonatal Nurs* 19(3):13-21, 2000.
- Seideman RY, Watson MA, Corff KE, Odle P, Hase J, Bowerman JL. Parent stress and coping in the NICU and PICU. *J Pediatr Nurs* 12(3):169-177, 1997.
- Shields-Poe D, Pinelli J. Variables associated with parental stress in the neonatal intensive care unit. *Neonatal Netw J Neonatal Nurs* 16(1):29-37, 1997.
- McGrath JM. Building relationships with families in the NICU: exploring the guarded alliance. *J Perinatol* 15(3):74-83, 2001.
- Affonso DD, Hurst I, Haller L, Mayberry LJ, Yost K, Lynch ME. Stressors reported by mothers of hospitalized premature infants. *Neonatal Netw J Neonatal Nurs* 11(2):71, 1992.
- Griffin T, Kavanaugh K, Soto CF, White M. Parental evaluation of a tour of the neonatal intensive care unit during a high-risk pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 26(1):59-65, 1997.
- Greisen G, Mirante N, Haumont D, et al. Parents, siblings and grandparents in the neonatal intensive care unit: a survey of policies in eight European countries. *Acta Paediatr* 98(11):1744-1750, 2009.
- Erdeve O, Arsan S, Yigit S, et al. The impact of individual room on rehospitalization and health service utilization in preterms after discharge. *Acta Paediatr* 97(10):1351-1357, 2008.
- Bhutta ZA, Kahn I, Salat S, et al. Reducing length of stay in hospital for very low birth weight infants by involving mothers in a step-down unit: an experience from Karachi (Pakistan). *BMJ* 329(7475):1151-1155, 2004.
- Whitelaw A. Clinical implications of basic research in the neurobiology of infant-parent interaction in the newborn period. *Acta Paediatr* 83:874-6, 1994.
- Als H, McAnulty GB. Behavioral differences between preterm and full-term newborns as measured with the APB system scores: I. *Infant Behav Dev* 11:305-18, 1988.
- Stjernqvist K, Svenningsen NW. Neurobehavioural development at term of extremely low-birthweight infants (less than 901 g). *Dev Med Child Neurol* 32:679-88, 1990.
- Eckerman CO, Oehler JM, Medvin MB, Hannan TE. Premature newborns as social partners before term age. *Infant Behav Dev* 17:55-70, 1994.
- Minde K, Whitelaw A, Brown J, Fitzharding P. Effect of neonatal complications in premature infants on early parent-infant interactions. *Dev Med Child Neurol* 25:763-77, 1983.
- Dunn MS, Reilly MC, Johnston AM, et al. Family-Centered Care in Neonatology: The Family-Centered Care Map Development and Dissemination of Potentially Better Practices for the Provision. *Pediatrics* 118:S95, 2006.
- Griffin T. Family-centered care in the NICU. *J Perinatal Neonatal Nurs* 20:98-102, 2006.
- Smith J, Bajo K, Hager J. Planning a developmentally appropriate neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 31:313-322, 2004.
- Erdeve O, Arsan S, Canpolat FE, et al. Does individual room implemented family-centered care contribute to mother-infant interaction in preterm deliveries necessitating neonatal intensive care unit hospitalization? *Am J Perinatol* 26(2):159-64, 2009.
- Erdeve O. Family centered care and the role of family in neonatal intensive care unit's design. *Gulhane Med J* 51:199-203, 2009.
- Vandenbergh KA. Individualized developmental care for high risk newborns in the NICU: A practice guideline. *Early Human Dev* 83:433-442, 2007.

# Controversias entre la infección por *Helicobacter pylori* y la epidemiología del cáncer gástrico

## *Helicobacter pylori* infection and the epidemiology of gastric malignancy



**Matthew Naanlep Tanko**  
FMCPath, Associate Professor and Head of the Department of Pathology, University of Botswana School of Medicine, Gaborone, Botswana

**Francesca Cainelli**, MD, University of Botswana School of Medicine, Gaborone, Botswana

**Sandro Vento**, MD, University of Botswana School of Medicine, Gaborone, Botswana

### Abstract

*Helicobacter pylori* infection is thought to be associated with the development of gastric cancer. Indeed several studies have postulated, tested and supposedly proven this association. Unfortunately many of these studies have actually produced conflicting results. It sometimes seems that the association exists and is strong, but at other times there is uncertainty as to whether any material association between this pathogen and gastric cancer can be proven. At least 50% of all studies designed to prove this association have generated results with a negative association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Even those that have had positive association results are not reproducible, suggesting a lack of consistency. Moreover, epidemiological evidence alone is inadequate to prove causality. In fact, the few animal experiments that have been conducted to establish a definite link with gastric cancer have not been so successful in doing so. At present therefore, *Helicobacter pylori* does not seem to have a "cause and effect" association with gastric cancer. We think that the classification of this pathogen by IARC in 1994 as a Group 1 human carcinogen was premature and a re-classification of *Helicobacter pylori* into a more appropriate category may be warranted due to lack of consistent evidence.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, gastric cancer, epidemiology

### Resumen

Se cree que la infección por *Helicobacter pylori* se asocia con la aparición de cáncer gástrico. De hecho, varios estudios han postulado, probado y supuestamente demostrado esta asociación. Desafortunadamente, muchos de estos estudios han arrojado resultados contradictorios. Al parecer, en algunas ocasiones existe una asociación sólida, pero en otras oportunidades no queda claro si esto es así. Al menos el 50% de todos los estudios destinados a demostrar esta asociación han observado una asociación negativa entre esta bacteria y el cáncer gástrico. Incluso aquellos que han logrado resultados con asociación positiva no son reproducibles, lo que sugiere una falta de congruencia. Por otra parte, los datos epidemiológicos son insuficientes para demostrar la causalidad por sí mismos. Tan es así que los experimentos que se han realizado en animales para establecer un vínculo claro entre la infección y el cáncer gástrico no han sido muy exitosos. Por ende, en la actualidad, *Helicobacter pylori* no parece tener una asociación de tipo "causa y efecto" con el cáncer gástrico. Creemos que la clasificación de este patógeno por la AIC en 1994 dentro del grupo de los carcinógenos humanos del grupo 1 fue prematura, y que se justifica realizar una reclasificación de esta bacteria en una categoría más apropiada, debido a la falta de pruebas firmes.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, cáncer gástrico, epidemiología

### Introducción

Desde el descubrimiento de *Helicobacter pylori* hace más de veinte años, se han llevado a cabo numerosas investigaciones y debates sobre esta bacteria. En el momento de su descubrimiento (por Barry Marshall y Robin Warren), su relevancia en relación con las enfermedades de los seres humanos era incierta. Sin embargo, más adelante se acumularon datos científicos que confirmaban su asociación con determinadas enfermedades humanas, específicamente con la gastritis crónica, la enfermedad de úlcera péptica y las neoplasias malignas gástricas alejadas del cardias.<sup>1-3</sup> En la actualidad, la infección por *Helicobacter pylori* se considera la infección bacteriana más común en las personas de todo el mundo,<sup>4-6</sup> y en el África subsahariana y el resto de los países en desarrollo es vista como un fenómeno ubicuo, con una prevalencia cercana al 100% en la edad adulta. Aunque sólo el 20% de los infectados son sintomáticos, los estudios histológicos de estos pacientes suelen demostrar la presencia de gastritis, ya sea con síntomas o sin ellos.<sup>7,8</sup> La prevalencia de la infección varía de acuerdo con el tipo de lesión

gastroduodenal observada, y es menor (60% al 70%) entre los pacientes con úlcera gástrica que en aquellos con úlcera duodenal (90% al 100%). Del mismo modo, la gastritis antral confirmada por estudios histológicos es más intensa en los pacientes con úlcera duodenal, aunque pueden estar involucradas todas las porciones del estómago.

El objetivo de esta revisión es analizar los datos epidemiológicos y experimentales actuales que conectan la infección por *Helicobacter pylori* con la aparición de cáncer gástrico y las crecientes controversias que existen en la bibliografía sobre esta asociación.

### Métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed, con búsquedas manuales adicionales en listas de referencia de artículos relevantes. Para la búsqueda se utilizó una combinación de palabras clave (*Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, datos epidemiológicos, revisión sistemática, estudios experimentales, metanálisis, controversias). No se aplicaron restricciones de idioma en las búsquedas.

Acceda a este artículo en **siicsalud**

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 20/9/2011 - Aprobación: 5/5/2012  
Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 24/7/2012

Enviar correspondencia a: Sandro Vento,  
Private Bag 00713, Gaborone, Botswana  
[ventosandro@yahoo.it](mailto:ventosandro@yahoo.it)



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



## Breve perspectiva histórica

Los organismos espiralados históricamente fueron observados por los patólogos europeos<sup>9</sup> en la mucosa gástrica de los pacientes en repetidas ocasiones durante el siglo pasado, pero se pensaba que eran contaminantes pasajeros, por lo que no fueron tenidos en cuenta. El renovado interés en estos organismos se encendió cuando, en 1979, Robin Warren (que se desempeñaba como patólogo en Perth, Australia) observó que los organismos curvados solían estar presentes en las muestras de biopsia gástrica. Barry Marshall, quien entonces era un aprendiz de Medicina Interna, se interesó por la observación de Warren, y los dos se propusieron aislar el organismo. En 1982, el organismo fue aislado por casualidad cuando una de las placas de cultivo se incubó por error durante cinco días en el feriado por Pascuas.<sup>9</sup> Poco después, muchos investigadores en todo el mundo confirmaron la presencia de este microorganismo.<sup>10-12</sup> En principio se lo llamó *Campylobacter pyloridis*, pero más tarde pasó a llamarse *Helicobacter pylori*, como se lo conoce actualmente. Desde entonces ha habido muchos ensayos que detectaron una relación firme entre este organismo y las enfermedades gastroduodenales, más fuertemente asociado con la gastritis crónica y la úlcera péptica, y en menor medida con el cáncer gástrico. Muchos investigadores se sorprendieron al descubrir que la úlcera péptica era, en realidad, una enfermedad infecciosa. En aquel momento, la frase de "sin ácido no hay úlcera" se cambió por "sin bacteria no hay úlcera", debido a la fuerza de la asociación. En 1994, un panel del Instituto Nacional de Salud llegó a la conclusión de que *Helicobacter pylori* es responsable de la enfermedad por úlcera péptica y formuló la recomendación para su tratamiento óptimo de incluir una combinación de antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antibióticos de amplio espectro.

## Características epidemiológicas de la infección por *Helicobacter pylori*

### Epidemiología descriptiva

Se estima que más de la mitad de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori*. En los países en desarrollo, la prevalencia de la infección (70% a 90%) es mayor que en los países desarrollados (25% a 50%).<sup>13</sup> La infección suele adquirirse en la infancia, y a la edad de 10 años el 50% del los niños de los países en desarrollo ya son portadores de *Helicobacter pylori*.<sup>14</sup> Las tasas de prevalencia son menores en los países con mejor nivel económico que en los países más pobres.<sup>15</sup> Las tasas de prevalencia disminuyeron en los países desarrollados,<sup>15,16</sup> probablemente debido al llamado "efecto cohorte". En la era de "los microbios emergentes", *Helicobacter pylori* se "sumergió" de la universalidad a un porcentaje menor de niños que se infectaban, especialmente en los países desarrollados.<sup>17</sup> Se cree que la mejoría de las condiciones de vida y la introducción de los antibióticos fueron responsables de esta disminución, y casi todos los estudios epidemiológicos han sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* se relaciona inversamente con el nivel socioeconómico.<sup>18</sup> Por ejemplo, los blancos no hispanos que residen en los Estados Unidos presentan una menor prevalencia de esta infección que los afroamericanos y los hispanos.<sup>19</sup>

### Transmisión

El modo de transmisión de *Helicobacter pylori* sigue siendo poco claro. Si bien se supone que los seres humanos son el único reservorio de esta bacteria, la forma en que se transmite desde el estómago de una persona a otra es objeto de controversia. La hipótesis más aceptada es que se transmite a través del "contacto cercano".<sup>20</sup> La presencia de la bacteria en la saliva, la placa dental y el vómito sugiere que la vía oral-oral podría ser uno de los métodos de transmisión. La segunda es la vía fecal-oral; debido a que *Helicobacter pylori* puede ser detectado en heces diarreicas, los posibles méto-

dos de contagio consistirían en beber agua potable contaminada con heces o consumir verduras crudas que han estado expuestas a la contaminación. Aunque el estómago humano es el único reservorio conocido por *Helicobacter pylori*, los gatos domésticos y animales de corral pueden ser infectados por una bacteria similar conocida como *Helicobacter heilmannii*. Este organismo es capaz de colonizar el estómago humano, causando una gastritis crónica activa que es generalmente más leve que la gastritis por *Helicobacter pylori*. Aún queda por esclarecer si este organismo está asociado con la enfermedad de úlcera péptica y el cáncer gástrico.

## Epidemiología del cáncer gástrico

### Tendencias demográficas

Las estadísticas han demostrado que existe una disminución global en la incidencia de cáncer gástrico distal, pero sigue siendo común y ocupa el segundo lugar en mortalidad por cáncer en todo el mundo.<sup>21,22</sup> La razón de la disminución de la incidencia de cáncer gástrico se desconoce, ya que esta tendencia se observaba incluso antes del descubrimiento de *Helicobacter pylori*. Por el contrario, el cáncer de cardias gástrico ha ido en aumento durante las últimas tres décadas, y casi la mitad de los tumores malignos de estómago entre los varones en los EE.UU. y el Reino Unido se localizan a nivel del cardias gástrico.<sup>23,24</sup> De igual modo, durante el mismo período se detectó una tendencia al alza en el adenocarcinoma de esófago. Los expertos creen que la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la obesidad y el esófago de Barrett están vinculados con esta tendencia. Las neoplasias del cardias gástrico y del esófago distal comparten características epidemiológicas similares, por lo que podrían ser parte de una misma entidad.

### Distribución geográfica

Las tasas de incidencia de cáncer gástrico son muy diferentes en todo el mundo, y son especialmente más altas en Japón y Corea.<sup>25-27</sup> El adenocarcinoma gástrico que no compromete el cardias tiene altas tasas de incidencia en el Este de Asia, Europa oriental y América Central y del Sur, mientras que el Norte y el Sur de Asia, América del Norte, Australia y Nueva Zelanda tiene bajas tasas de incidencia. La incidencia de los tumores gástricos proximales está en aumento en el mundo occidental; en contraste, en Japón siguen predominando los tumores distales, a pesar de haberse observado un aumento relativo de la proporción de tumores proximales entre los varones.<sup>28</sup> Diversos estudios han demostrado que cuando las poblaciones de las zonas de alto riesgo migran a zonas con una baja incidencia de esta entidad, el riesgo de incidencia disminuye considerablemente y las siguientes generaciones adquieren niveles de riesgo similares a los de las poblaciones nativas.<sup>29</sup> Esta importante observación sugiere que la enfermedad está modulada por factores ambientales y dietéticos.

### Sexo, edad y distribución étnica

La proporción de hombres y mujeres para el cáncer gástrico que no compromete el cardias es de aproximadamente 2:1. Las personas de raza negra y los individuos de bajo nivel socioeconómico de los países en desarrollo tienen altas tasas de incidencia. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, con un pico entre la quinta y séptima décadas de vida. Por el contrario, el cáncer de cardias gástrico afecta a los hombres cinco veces más que a las mujeres y a los individuos de raza blanca dos veces más que a los de raza negra.<sup>30</sup> Los polimorfismos genéticos pueden explicar la variación en la susceptibilidad al cáncer de estómago de acuerdo con la localización del tumor.<sup>31</sup> Los resultados anteriores sugieren que ambos tipos de adenocarcinoma representan diferentes entidades con un comportamiento biológico distinto, lo cual puede ser útil para la terapia y el pronóstico.

## Consideraciones patológicas

La mayoría de las neoplasias de estómago son adenocarcinomas, que consisten en dos grandes tipos histológicos. El adenocarcinoma bien diferenciado de tipo intestinal se presenta sobre un fondo de gastritis predominante en el cuerpo gástrico, con atrofia glandular y metaplasia intestinal, mientras que el tipo difuso está relacionado con pangastritis, sin atrofia. El adenocarcinoma de tipo intestinal predomina en el sexo masculino, los sujetos de raza negra y las personas de edad avanzada, mientras que el tipo difuso no muestra diferencias en la proporción de sexos y suele afectar a personas más jóvenes. Por otra parte, mientras que los tumores de tipo intestinal se producen con más frecuencia en las zonas de incidencia alta, los de tipo difuso tienen una distribución geográfica bastante uniforme.<sup>32</sup>

## Factores de riesgo

Muchos factores han sido implicados en la carcinogénesis gástrica antes de la publicación del primer artículo de referencia sobre *Helicobacter pylori* y su asociación con enfermedades gastroduodenales. Poco después de dicha publicación, una serie de estudios postuló la relación entre esta bacteria y el cáncer gástrico, en especial las neoplasias del estómago distal.<sup>33,34</sup> Es interesante observar que cuando Marshall propuso la asociación por primera vez, en 1983, ni siquiera existía acuerdo entre los médicos y científicos sobre su relación con la gastritis.<sup>35,36</sup> Una década más tarde, en 1994, a pesar de que los resultados eran contradictorios, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó a *Helicobacter pylori* como un carcinógeno humano de grupo 1.<sup>37</sup>

## Datos epidemiológicos sobre la asociación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico

### Consistencia

Varios estudios epidemiológicos en seres humanos han arrojado resultados que conectan la infección por *Helicobacter pylori* con el cáncer gástrico. Se dice que una asociación es coherente cuando los resultados son reproducibles en diferentes entornos utilizando diferentes métodos. En el caso de *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, se ha demostrado una asociación positiva en aproximadamente el 50% de los estudios, mientras que la otra mitad de los trabajos muestra una asociación negativa.<sup>38-40</sup> Por lo tanto, no existe consistencia en los datos que relacionan la infección por *Helicobacter pylori* con el cáncer gástrico.

### Fuerza de la asociación

Tal como ocurre con la consistencia, se observa una considerable variación en la fuerza de asociación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. En algunos estudios en los que se ha encontrado una asociación negativa, los *odds ratio* (OR) llegan a ser tan bajos como 0.54, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), mientras que en aquellos que muestran una asociación positiva, los OR llegan a 13.3 con un IC 95%.<sup>41,42</sup> La fuerza de la asociación promedio de varios metanálisis arrojó un OR de 2.0.

### Especificidad

A pesar de que *Helicobacter pylori* se encuentra casi exclusivamente en el estómago humano, y está asociado con la aparición de gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico, también se lo ha implicado en enfermedades que no afectan al estómago, por ejemplo, retraso del crecimiento intrauterino,<sup>43</sup> cardiopatía isquémica,<sup>44</sup> encefalopatía hepática,<sup>45</sup> tiroiditis autoinmune<sup>46</sup> y enfermedad de Parkinson.<sup>47</sup> Por lo tanto, hasta el momento los datos demuestran que *Helicobacter pylori* carece de asociaciones específicas con enfermedades, ya sea dentro como fuera del estómago humano.

## Relación dosis-respuesta

Se cree que una mayor densidad de colonización de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* a lo largo del tiempo aumenta el riesgo de cáncer gástrico. También se sabe que la infección por *Helicobacter pylori* provoca una respuesta inflamatoria crónica al cabo de muchos años,<sup>48</sup> lo que a su vez puede llevar a una alteración biológica de la mucosa gástrica, allanando el camino para la aparición del cáncer.

## Plausibilidad biológica

La posible asociación entre los agentes infecciosos y el cáncer se ha propuesto desde hace siglos, pero fue sólo en la última década que se propusieron sugerencias y manifestaciones fuertes, en particular para el virus del papiloma humano (VPH), los virus de hepatitis B y C, el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8) y *Schistosoma haematobium*. Parece posible que *Helicobacter pylori* puede causar cáncer gástrico,<sup>49-51</sup> pero los mecanismos exactos no están claros.

## Coherencia

Para que una asociación sea coherente, debe estar de acuerdo con las teorías y conocimientos actuales sobre el tema en cuestión. En el caso de *Helicobacter pylori* y su relación con el cáncer gástrico, los estudios epidemiológicos muestran una asociación muy clara entre el agente y la enfermedad en algunas zonas donde la alta prevalencia de infección se correlaciona con una alta incidencia de cáncer gástrico, como en Japón.<sup>52,53</sup> Sin embargo, en otras áreas de alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* se ha encontrado una baja incidencia de cáncer gástrico, lo cual dio origen al llamado "enigma africano".<sup>54,55</sup>

## Estudios experimentales en seres humanos

La asociación entre *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico sólo puede determinarse en forma concluyente si los ensayos controlados muestran que la prevención o erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* es capaz de prevenir la aparición de cáncer gástrico. Para probar esto, se llevó a cabo un ensayo prospectivo en seres humanos, aleatorizado, controlado con placebo. Ochocientos diecisiete pacientes infectados por *Helicobacter pylori* recibieron un tratamiento de erradicación y 813 recibieron placebo. Ambos grupos fueron seguidos durante 7.5 años. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de cáncer gástrico entre los dos grupos ( $p = 0.33$ ),<sup>56</sup> pero los críticos observaron que el estudio había sido detenido demasiado pronto. En un ensayo similar, pero no aleatorizado, realizado por Kamada y col., 1 787 pacientes infectados por *Helicobacter pylori* recibieron tratamiento de erradicación y fueron seguidos durante 9 años.<sup>57</sup> Veinte pacientes (1.1%) contrajeron cáncer gástrico, y en 6 de 105 (5.7%) sujetos que habían sido sometidos a una resección endoscópica se demostró la presencia de cáncer gástrico temprano. Los autores de ese estudio recomendaron la vigilancia endoscópica luego de la erradicación de *Helicobacter pylori*, a fin de detectar los casos de cáncer gástrico temprano oculto.

Se han realizado varios metanálisis para evaluar la relación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. Muchos de ellos informaron heterogeneidad y falta de consistencia en los estudios examinados; sin embargo, algunos encontraron una relación consistente entre el agente y la enfermedad. En particular, cinco metanálisis informaron que la infección por *Helicobacter pylori* se relaciona con un aumento de dos veces en el riesgo de cáncer gástrico.<sup>38-40,58,59</sup> La fuerza de la asociación y la consistencia comunicados en esos metanálisis en cuanto a la falta de heterogeneidad sugieren que las observaciones son fiables. Los OR combinados de esos cinco estudios variaron entre 1.92 y 2.56, con un promedio de 2.28 y un IC de 1.35 a 3.55.

## Estudios experimentales en animales

A partir de los postulados de Koch, que fueron revisados en 1976,<sup>60</sup> se puede establecer una relación causal entre un agente y una enfermedad. De acuerdo con estos postulados, el agente debe poder ser aislado mediante cultivos de muestras de todos los pacientes que presentan la enfermedad, y no debe asociarse con cualquier otra enfermedad. En la actualidad, el 50%<sup>38-40</sup> de los estudios con seres humanos y experimentos con animales informan una relación positiva entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, pero sólo el 1% de los individuos infectados llega a padecer cáncer gástrico. Se ha sugerido que *Helicobacter pylori* podría estar implicado en los procesos iniciales de la carcinogénesis gástrica, pero que una vez que han aparecido lesiones precursoras significativas en la mucosa gástrica, su presencia constante puede no ser necesaria para la eventual aparición de un cáncer gástrico.<sup>61</sup>

## Controversias

Algunas de las controversias sobre la relación causal entre la infección por *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico ya se han mencionado en las secciones iniciales de esta revisión. La prueba más convincente en contra de dicha asociación es el hecho de que *Helicobacter pylori* se asocia con otras enfermedades gastrointestinales como la gastritis crónica, la úlcera gástrica, la úlcera duodenal, el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (linfoma MALT), así como a enfermedades que no comprometen el estómago.<sup>43,45-47</sup> Por ende, no puede afirmarse que *Helicobacter pylori* tenga una relación causal con el cáncer gástrico en un sentido estricto. Por otra parte, los estudios longitudinales han demostrado que, en general, tan sólo el 1% de los pacientes infectados con *Helicobacter pylori* presentan cáncer gástrico con el tiempo, aunque en ciertas poblaciones, como el Changle, en China, hasta el 20% de los sujetos infectados pueden contraer esta neoplasia. Si la relación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico fuese de tipo "causa y efecto", lo esperable sería que todas las personas infectadas por este organismo y que no reciben el tratamiento de erradicación finalmente padecieran cáncer gástrico. En efecto, si se estima que el 50% de la población mundial está infectada, esto debería traducirse en 300 millones de casos potenciales de cáncer gástrico. Se trata de un gran número de neoplasias que serían prevenibles si existiera la relación de causalidad mencionada. Sin embargo, según los datos epidemiológicos de las estadísticas de cáncer a nivel mundial (GLOBOCAN 2002), en ese año se produjeron 933 937 casos nuevos de cáncer gástrico y 700 349 muertes por esta causa.<sup>55</sup>

En 1994, la AIIC informó de que había pruebas suficientes para establecer la relación de "causa y efecto" entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. A continuación, se clasificó

esta bacteria dentro del grupo 1 de carcinógenos humanos.<sup>37</sup> Sin embargo, la manera en que los expertos llegaron a esta conclusión es controvertida. El informe concluyó que "había pruebas suficientes de carcinogenicidad en seres humanos, pero no había pruebas suficientes o faltaban datos con respecto a la experimentación con animales, debido a las grandes limitaciones cualitativas y cuantitativas". En ciertos casos excepcionales, un agente puede ser clasificado como un carcinógeno del grupo 1 cuando existen pruebas suficientes de carcinogenicidad en modelos experimentales con animales y también datos sólidos, aunque tal vez insuficientes, sobre su carcinogenicidad en seres humanos. Con respecto a *Helicobacter pylori*, se dio el caso contrario. La conclusión de la AIIC llegó cuatro años antes de que se publicasen los primeros resultados de los estudios epidemiológicos experimentales en seres humanos y sus metanálisis.<sup>38,62</sup> Es claro que la conclusión de la AIIC fue prematura y llegó mucho antes que cualquier dato experimental. Desde el punto de vista de una teoría de "causa y efecto", los datos de los experimentos con animales serían esenciales antes de clasificar un agente dentro del grupo 1. En la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis, se estableció una relación de "causa y efecto" con firmeza cuando Marshall ingirió 10 ml de unidades formadoras de colonias de *Helicobacter pylori* y presentó los síntomas diez días después. El informe de este experimento se encuentra en sus publicaciones en la Revista de Medicina de Australia<sup>63,64</sup> en 1985. No queda claro por qué la AIIC llegó a esta conclusión. Cabe preguntarse si otra clasificación habría sido más apropiada, pero en ese caso, la pregunta sería: ¿cuál? Por lo tanto, actualmente parece correcto afirmar que *Helicobacter pylori* carece de una clara relación de "causa y efecto" con el cáncer gástrico, y quizá la AIIC debería considerar la reclasificación de este organismo en una categoría más apropiada.

## Conclusiones

Los estudios epidemiológicos y metanálisis sobre la asociación entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico todavía arrojan datos contradictorios. Muchos metanálisis sugieren que a lo sumo existiría una relación pasiva. Además, los resultados del 50% de estos estudios realmente muestran una asociación negativa entre ambos. Tal vez la adhesión a los criterios de *Bradford Hills* y a los postulados revisados de Koch permitirían asegurar una determinación más precisa de la existencia de una relación de "causa y efecto" entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. Se necesitan otros estudios epidemiológicos y con animales, así como estudios ensayos controlados y aleatorizados preventivos que investiguen la erradicación de *Helicobacter pylori* para llegar a una conclusión definitiva.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siic.salud.com

**Cómo citar este artículo:** Tanko MN, Cainelli F, Vento S. Controversias entre la infección por *Helicobacter pylori* y la epidemiología del cáncer gástrico. *Salud i Ciencia* 19(2):152-5, Jun 2012.

**How to cite this article:** Tanko MN, Cainelli F, Vento S. *Helicobacter pylori* infection and the epidemiology of gastric malignancy. *Salud i Ciencia* 19(2):152-5, Jun 2012.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

### Fe de erratas

Para el artículo original **Importancia de la difilobotriosis humana para el turismo** (*Salud i Ciencia* 18(8): 713-6, Mar 2012) corresponde la siguiente bibliografía:

1. Semenas L, Kreiter A. Epidemiología de la difilobotriosis en la Región Andino Patagónica. *Revista A.B.A* 59(3):203-206, 1995.
2. Garaguso P. Primer caso argentino humano de parasitismo "autóctono" en Argentina por *Diphyllobothrium latum*. Resumen del 4º Congreso Federación Latinoamericana de Parasitología. San Pablo. pp 29; 1983.
3. Abuin JC, Seijo A, Bellegarde E. Difilobotriosis:

- Parasitosis helmíntica de importancia en el turismo patagónico. Libro de resúmenes del 4º Congreso Argentino de Zoonosis 2004-Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Sup. Nº 1. pp 44; 2004.
4. Semenas L, Ubeda C. Difilobotriosis humana en la Patagonia, Argentina. *Rev. Saúde Pública* 31(3):302-7, 1997.
5. Seijo A, Abuin JC, Bellegarde E. *Diphyllobothrium*

- spp en Fauna Antártica. Libro de resúmenes del 2º Congreso Argentino de Zoonosis y 1er Congreso Argentino y Latinoamericano de Enfermedades Emergentes; 1998.

6. Jackson Y, Pastore R, Sudre P, Loutan L, Chappuis F. *Diphyllobothrium latum* outbreak from Marinated Raw Perch, Lake Geneva, Switzerland. *Letters. Emerging Infectious Diseases* 13(12):1957-1958, 2007.

Resúmenes de artículos originales, recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de octubre de 2012, en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican a la izquierda de cada resumen.

Acceda a este artículo en siicinfo



Artículo completo:  
[www.siic.info/saludiciencia/192/491.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/192/491.htm)  
Extensión aproximada:  
6 páginas

**Personalidad resistente, burnout, estado de salud y calidad de vida de los profesionales sociosanitarios de centros gerontológicos**



José María Failde Garrido  
Universidad de Vigo, Ourense, España

En los últimos años, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) ha despertado un interés creciente entre los investigadores.

Los profesionales sociosanitarios están sometidos a una fuerte presión asistencial por parte de pacientes y familiares, cada vez más críticos y exigentes. Además, diversos factores sociales, tecnológicos y económicos obligan a que se les exija incrementar constantemente su rendimiento laboral sin que casi nunca se piense en su calidad de vida. Pese a ello, existe evidencia de que la insatisfacción laboral influye en la calidad y seguridad de las prestaciones ofrecidas. En el ámbito de la geriatría y la gerontología, el estudio de la CVRS se ha centrado mayoritariamente en pacientes y en cuidadores informales; es muy poco lo publicado con poblaciones de cuidadores formales de personas mayores. El presente estudio ha tenido como finalidad analizar la relación del *burnout*, la personalidad resistente, el estado de salud y las variables sociodemográficas y laborales con la CVRS en una muestra de cuidadores formales de personas mayores de centros gerontológicos. Los resultados ponen en evidencia la importante relación entre personalidad resistente, *burnout*, estado de salud actual y ciertas variables sociodemográficas y laborales con la CVRS de estos profesionales.

acude con escasa frecuencia al oftalmólogo, lo que nos permite diagnosticar un número importante de individuos susceptibles de tratamiento láser para evitar que presenten ceguera.

Acceda a este artículo en siicinfo



Artículo completo:  
[www.siic.info/saludiciencia/192/493.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/192/493.htm)  
Extensión aproximada:  
7 páginas

**Cálculo de la magnitud final de la enfermedad del dengue por medio del método de regresión**



Juan Ruiz-Ramirez  
Universidad Veracruzana, Veracruz, México

En los estudios de enfermedades infecciosas se hacen aplicaciones matemáticas para simular tasas de infección por virus, como es el caso de la enfermedad del dengue.

Para explicar la propagación de la enfermedad se utilizan modelos de regresión que relacionan desde aspectos climáticos hasta los de convivencia. Sin embargo, son pocos los trabajos en los que las topologías de redes sociales se utilizan para explicar el contacto entre grupos o familias o bien dentro de dichos grupos, aun cuando estos son los que se representan por medio de la asistencia a sitios de reunión.

Tomando en cuenta el problema de los modelos de simulación, cuyos resultados no utilizan modelos de regresión, se planteó el objetivo de estimar la magnitud de la epidemia del dengue mediante modelos de regresión. Para cumplir dicho objetivo, se consideró al número de reproducción básico, el tamaño y el número de familias. Esto permitió elaborar modelos de regresión con el método *stepwise*.

Se obtuvieron diferentes modelos de regresión, con altos valores significativos de reproducción básica del coeficiente de determinación y valores significativos de reproducción básica. Como conclusión, apoyamos la hipótesis de que los modelos de regresión son útiles para estimar la magnitud final de la epidemia del dengue.

Acceda a este artículo en siicinfo



Artículo completo:  
[www.siic.info/saludiciencia/192/492.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/192/492.htm)  
Extensión aproximada:  
6 páginas

**Consecuencias de la implantación de la cámara no midriática sobre la población diabética**



Pedro Romero-Aroca  
Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, España

**Objetivo:** Determinar el impacto de la implantación de sistemas de cribado de retinopatía diabética (RD) mediante cámara no midriática (CNM) en una población con diabetes mellitus (DBT). **Métodos:** Estudio prospectivo de 6 años de duración, sobre el cribado

oportunistico de una población de 12 801 pacientes con DBT. **Resultados:** Se revisaron 10 047 pacientes con DBT, un 78.48% de los individuos con DBT censados. En 86 (0.86%) pacientes no se pudo interpretar la imagen y debieron ser referidos a las consultas de oftalmología. Un total de 1 908 pacientes (19%) requirió dilatación pupilar. A los 6 años se detectó RD en 1 410 pacientes, con una incidencia anual del 6.15%; la forma leve fue la más frecuente, con un 77.94% de casos. La incidencia de edema macular diabético fue del 4.84% anual. Se verificó la presencia de otras enfermedades en 995 pacientes (9.91%). **Conclusiones:** Podemos extraer que el cribado mediante CNM es altamente útil para poder acceder a una gran parte de la población diabética, en especial aquella que

Acceda a este artículo en siicinfo



Artículo completo:  
[www.siic.info/saludiciencia/192/494.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/192/494.htm)  
Extensión aproximada:  
8 páginas

**Optimización del tratamiento y seguimiento del cáncer de tiroides**



Jatin P. Shah  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York EE.UU.

Se describe una creciente incidencia de carcinoma de tiroides en todo el mundo, pero la mayor parte de estos casos corresponde a cánceres de bajo riesgo. Se necesita comprender con precisión la patología tumoral y su comportamiento biológico, para aprovechar estos parámetros en

una terapia rentable con utilización adecuada de recursos. La apreciación de la importancia y el significado de los factores pronósticos y la estratificación por grupos de riesgo es esencial para el enfoque actual del carcinoma tiroideo. Se requiere discreción para la selección del tratamiento quirúrgico y la indicación de terapias adyuvantes, así como para las estrategias de vigilancia.

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.

## Evaluación del riesgo para la salud del baño recreativo en cursos de agua en la provincia de Buenos Aires, Argentina



### *Risk assessment of recreational bathing in water courses in the Province of Buenos Aires, Argentina*

**Fabio Peluso**

Docente Investigador, Instituto de Hidrología de Llanuras Dr. Eduardo J. Usunoff, Azul, Argentina

**José González Castelain**

Docente Investigador, Instituto de Hidrología de Llanuras Dr. Eduardo J. Usunoff, Azul, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	 + Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores, autoevaluación.

Es común que durante el verano, principalmente los niños, utilicen los cursos de agua superficiales con fines recreativos. Dado que relevamientos de calidad del agua de los cuerpos de aguas superficiales del partido de Tres Arroyos (Tres Arroyos, arroyos Claromecó y Cristiano Muerto y río Quequén Salado) determinaron la presencia de sustancias potencialmente peligrosas para la salud de los bañistas, se consideró importante estimar el riesgo para la salud por dicha actividad.

El objetivo del trabajo\* fue estimar el riesgo sanitario para los niños por baños recreativos durante la temporada estival, considerando dos vías de contacto simultáneamente: la ingesta accidental y el contacto dérmico, y teniendo en cuenta tanto los riesgos por efectos carcinogénicos como no carcinogénicos.

El análisis de riesgos, según la metodología de la USEPA (*United States Environmental Protection Agency*, o Agencia para la Protección Ambiental de los Estados Unidos), se basa tanto en la toxicidad de la sustancia peligrosa como en la magnitud de la exposición; esta última es una medida de la "calidad y cantidad" del contacto entre la sustancia y el organismo expuesto (USEPA, 1989, 1992).

La exposición se estima por vía de contacto, teniendo en consideración la concentración de la sustancia en el medio (el agua en este caso), la tasa de contacto entre el medio y el organismo por unidad de tiempo (la ingesta accidental diaria, por ejemplo) y la frecuencia temporal de estos contactos (cantidad de días de actividad recreativa al año, por ejemplo). El resultado final del cálculo de la exposición es la dosis de exposición, que se mide en mg de sustancia por kg del individuo expuesto por día de contacto.

Luego, una vez cuantificada la exposición, se la compara con referenciales toxicológicos específicos para cada sustancia, estimándose si la dosis supera, y en cuánto, un valor de exposición segura, es decir, sin perjuicio para la salud. De esta manera se calcula el riesgo por sustancia individual. El riesgo para las sustancias de efectos tóxicos no carcinogénicos se estima a partir del cociente entre el valor de la dosis de exposición por ruta y un referencial

toxicológico específico para este tipo de efectos denominado "dosis de referencia" (USEPA, 1989); si este cociente es mayor que la unidad, se considera que existe riesgo. El riesgo para las sustancias de efectos tóxicos carcinogénicos se calcula a partir, en este caso, del producto de la dosis de exposición por otro referencial toxicológico específico para la sustancia para este tipo de efectos denominado "factor de pendiente" (USEPA, 1989). Para este tipo de efectos existe riesgo cuando este producto alcanza valores mayores de 10<sup>-5</sup> (un caso de potencial afectado en 100 000).

El riesgo agregado tiene lugar cuando existe exposición simultánea a la misma sustancia peligrosa por diferentes vías de contacto (en este caso, ingesta y contacto dérmico) y el acumulativo, cuando existe exposición

simultánea a sustancias diferentes (como en este estudio, a sustancias orgánicas e inorgánicas presentes en



la misma agua). Cuando se realizan este tipo de estudios de riesgo agregado y acumulativo se emplean modelos aditivos, conformando un índice de riesgo, utilizado por la USEPA para evaluaciones preliminares de peligrosidad (USEPA, 1989; 2001; 2003).

En los muestreos de agua aparecieron: A) sustancias inorgánicas (fluoruros, nitratos, nitritos y metales pesados, incluyendo plomo), cromo (III y VI), cadmio, cobre, cinc, aluminio, manganeso, mercurio y arsénico B) sustancias orgánicas (sustancias fenólicas y agroquímicos organoclorados, incluyendo isómeros del hexaclorociclohexano, aldrín, clordano, diclorodifenildicloroetano y endosulfán sulfato).

Para el cálculo de la dosis de exposición se planteó un escenario realista de contacto con el agua para la actividad recreativa de un niño de 10 años, en cuanto a la duración del evento recreativo diario que pudiera tener lugar durante una determinada cantidad de días al año, especificando la cantidad de años de duración de la exposición crónica. También se tuvo que considerar una tasa de ingesta accidental, y una superficie y peso corporales correspondientes a la edad. Los valores utilizados para el planteo de este escenario de exposición provienen de referencias de la literatura técnica específica.

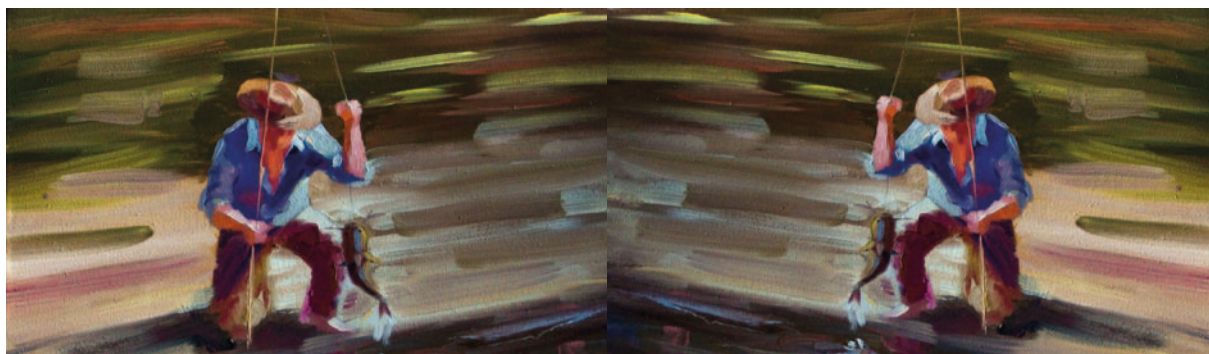
El riesgo se calculó individualmente por sustancia y por vía de contacto, y luego de manera agregada y acumulativa simultáneamente, estudiando la peor condición (de máxima peligrosidad). El cálculo se realizó probabilísticamente, aplicando Monte Carlo para 5 000 iteraciones, utilizando el *software Crystal Ball* (Decisioneering, 2007).

Los resultados indican que no existe riesgo sanitario relevante dada la actividad recreativa en un agua con los contaminantes considerados, tomados en conjunto y por ambas vías de contacto simultáneamente (peor condición). Más allá de esos hallazgos se puede decir que los metales pesados (en particular el arsénico) es el grupo de sustancias de mayor incidencia en el resultado, y que es tan importante el riesgo por la ingesta accidental como por el contacto dérmico, principalmente por efectos carcinogénicos.

**\*Nota de la redacción:** Los autores hacen referencia al trabajo publicado en *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 45(2):311-321, Jul 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.

**Cómo citar este artículo:** Peluso F, González Castelain J. Evaluación del riesgo para la salud del baño recreativo en cursos de agua en la provincia de Buenos Aires, Argentina. *Salud i Ciencia* 19(2):160-2, Jun 2012.

**How to cite this article:** Peluso F, González Castelain J. Risk assessment of recreational bathing in water courses in the Province of Buenos Aires, Argentina. *Salud i Ciencia* 19(2):160-2, Jun 2012.




# Determinación del riesgo cardiovascular en la población española

## *Determining cardiovascular risk in the Spanish population*

Angel Arturo López González

Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud, Universitat Illes Balears, Palma de Mallorca, España

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.</p>

El riesgo cardiovascular, definido como la probabilidad de sufrir un evento cardíaco o cerebrovascular en un período de tiempo determinado, generalmente 10 años, permite a los profesionales de la salud, y a los propios pacientes, conocer de primera mano cuál es la situación de partida de una persona, y permite igualmente establecer estrategias preventivas y terapéuticas para revertir la situación si así fuera necesario.

Son muchas las escalas para valorar el riesgo cardiovascular que existen actualmente, unas se centran en la valoración de la morbimortalidad, mientras otras valoran exclusivamente el riesgo de sufrir eventos mortales. España es un país con baja incidencia de problemas isquémicos cardíacos, por ello la mayoría de las herramientas sobreestiman el riesgo, de ahí que ha sido necesario que diferentes estamentos hayan establecido criterios de corrección o más bien nuevas herramientas que se adapten a las características de nuestra población. Gracias a ello se elaboró una escala específica para nuestro país, basada en la escala clásica de Framingham, que se denomina REGICOR (Registro Gironí del Corazón).

Si se revisa la bibliografía se observa que la gran mayoría de los estudios sobre riesgo cardiovascular, incluidos los que valoran la concordancia, se han realizado en población general de edad avanzada o en poblaciones específicas de alto riesgo. Por ello creíamos necesario realizar un estudio que valorara el grado de concordancia de diferentes modelos de riesgo en una población general de bajo o moderado riesgo como es la población laboral, y además teniendo en cuenta las características reales de la población española. Para lograr este

objetivo se realizó un estudio de correlación de cuatro herramientas de cálculo del riesgo cardiovascular que empleaban los mismos parámetros (edad, sexo, niveles de colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc], tensión arterial sistólica y diastólica, hábito de fumar y diabetes). Además, dos de ellas estaban adaptadas a la población española (REGICOR y Framingham adaptado) y las otras dos no (Framingham clásico y por categorías).

Este estudio\* se realizó con una muestra amplia de población laboral, más de mil trescientos trabajadores, con una media de edad bastante baja para este tipo de estudios (42.4 años) y con baja prevalencia de factores de riesgo (9% de hipercolesterolemias, 20.7% de tensión arterial elevada, 2.8% de diabéticos y 34.6% de fumadores). Estos datos permitieron considerar a nuestra población como de riesgo bajo o moderado, ya que sólo una minoría fue calificada de riesgo alto (3.5% con Framingham clásico; 1.8 en la de REGICOR, y ninguno en las escalas de Framingham calibrado y por categorías).

El nivel medio de riesgo era muy variable según el método empleado, mínimo en el Framingham calibrado y máximo en el Framingham por categorías: en las mujeres, 1.9% y 3%, y en los hombres, 3.3% y 8.1%, respectivamente. Estos datos nos muestran cómo en una misma población y empleando los mismos parámetros el nivel medio de riesgo varía extraordinariamente (57.9% de diferencia en mujeres y 245.5% en hombres).

Con la realización de análisis estadísticos más complejos como la regresión logística simple y el coeficiente de correlación de Pearson podemos determinar cómo se relacionan entre sí los diferentes modelos de riesgo estudiados; de esta manera, observamos que todas las escalas de Framingham presentan altos valores de correlación entre sí, como era esperable; varió entre 0.83 y 0.92 en mujeres y entre 0.8 y 0.91 en hombres, mientras que el grado de correlación baja varió mucho cuando comparamos la escala REGICOR con todos los modelos de Framingham; estos valores variaron entre 0.28 y 0.3 en mujeres y 0.49 y 0.54 en hombres. Los datos obtenidos en nuestra investigación coinciden con otros estudios analizados en lo referente a las escalas de Framingham pero difieren en la baja correlación del



REGICOR, este hecho podría estar relacionado con las características de nuestra muestra (de bajo riesgo).

De nuestros datos podemos deducir que las escalas de Framingham calibrado y REGICOR; es decir las que están adaptadas a las características de la población española, van a dar niveles de riesgo cardiovascular menores que aquellas escalas como las de Framingham clásica o por categorías, que no tienen en cuenta las particularidades de la población española. Por lo tanto, podemos decir que estas escalas de Framingham sobreestiman también el riesgo cardiovascular en la población española de bajo riesgo, al igual que afirman otros muchos autores para las poblaciones de alto riesgo.

Teniendo en cuenta la utilidad que tienen las herramientas de cálculo del riesgo cardiovascular, sobre todo a la hora de establecer estrategias preventivas, es importante conocer si estiman adecuadamente o sobreestiman el riesgo real, ya que de ello va a depender la necesidad o no de establecer las estrategias de intervención correspondientes.

**\*Nota de la redacción:** El autor hace referencia al trabajo publicado en *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 49(3):267-271, May 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.

**Cómo citar este artículo:** López González AA. Determinación del riesgo cardiovascular en la población española. *Salud i Ciencia* 19(2):164-6, Jun 2012.

**How to cite this article:** López González AA. Determining cardiovascular risk in the Spanish population. *Salud i Ciencia* 19(2):164-6, Jun 2012.



### Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siicsalud

El Código de Respuesta Rápida (CRR) permite enviar o copiar la revista completa o el artículo, caso clínico o entrevista de su elección.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
  - El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com).
  - El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de escritorio.
  - Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (**QR-code**, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/vzlh2tc>.
- Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.



# Método analítico para identificar plaguicidas en el aire atmosférico

## *Analytical method to identify pesticides in the atmosphere*

**Luciane Gonçalves Dos Santos**

Química, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil

**Carolina Lourencetti**

Química, Professora, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil

**Wanderlei Antonio Pignati**

Médico, Professor, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil

**Alicio Alves Pinto**

Químico, Pesquisador, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil

**Eliana F. G. C. Dores**

Engenheira Química, Professora, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Brasil

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores, autoevaluación.</p>

La presencia de plaguicidas en la atmósfera, especialmente los que se consideran como no persistentes y de uso actual, ha sido poco estudiada. En los países tropicales como Brasil, y más específicamente en la región centro oeste, donde la agricultura se desarrolla en forma intensiva con el uso de alta tecnología y de insumos agrícolas como los plaguicidas, la volatilización puede ser una importante ruta de distribución de plaguicidas en el medio ambiente.

Distintas ciudades en esa región están rodeadas por actividades agrícolas, y sus residentes, además de los trabajadores del campo, pueden estar expuestos a residuos de plaguicidas presentes en la atmósfera, y sufrir así un impacto desconocido en su salud, ya que esa vía de exposición no se ha cuantificado aún.

La toma de muestras de aire para la cuantificación de plaguicidas se puede hacer usando muestreadores, que son bombas de succión de aire de alto o bajo flujo. Los muestreadores de bajo flujo presentan la desventaja de muestrear pequeños volúmenes de aire y, como consecuencia, tienen límites de detección más altos, pero presentan la ventaja de ser portátiles y que se pueden instalar en lugares donde no hay electricidad.

Considerando esos aspectos, en nuestro trabajo\* se presenta la validación de un método para la determinación de las concentraciones atmosféricas de ocho plaguicidas utilizados en el cultivo del algodón y de la soja en Mato Grosso, Brasil, y su aplicación a 61 muestras de aire (fase gaseosa) recogidas entre diciembre de 2008 y junio de 2009 en Lucas do Rio Verde.

El método emplea cartuchos con resina XAD-2 conectados a una bomba de aire con velocidad de succión de  $2 \text{ l x min}^{-1}$  durante 8 horas. Después de ese período, los cartuchos fueron sellados y mantenidos refrigerados ( $-5 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ) por un máximo de 30 días hasta su análisis. La resina del cartucho se sometió a extracción en ultrasonido con la mezcla n-hexano:acetato de etilo (7:3, v/v), se concentró el extracto bajo una corriente de nitrógeno y se identificaron y cuantificaron los analitos por GC/MS-SIM. La validación del método se llevó a cabo mediante la adición de concentraciones conocidas de los patrones de plaguicidas a la resina de los

cartuchos y se sometieron al proceso de análisis. Se evaluó también la estabilidad de los plaguicidas en los cartuchos mantenidos en refrigeración por 30 días y la capacidad de retención de la resina, fortificándola con solución de los plaguicidas y sometiéndola al mismo flujo de aire y durante el mismo tiempo que tiene lugar en la toma de la muestra.

Se obtuvo una buena exactitud (recuperación entre 76% y 128%) y precisión ( $\text{CV} < 20\%$ ) para los análisis de los plaguicidas atrazina, clorpirifos, alfa-endosulfán, beta-endosulfán, endosulfán sulfato, flutriafol, malation, permetrina y metolaclo. El límite de detección varió desde  $9.0$  hasta  $17.9 \text{ ng x m}^{-3}$ , y el límite de cuantificación, de  $30.4$  hasta  $33.9 \text{ ng x m}^{-3}$ . El método presenta valores de límites de detección más altos que otros métodos informados en la literatura empleando bombas de aire de alto flujo. Nuestro método presenta como ventaja su procedimiento sencillo, con la extracción rápida y evitando el uso de grandes volúmenes de disolvente. Además, es un método multiresiduo que se presentó exacto y preciso con buena estabilidad de los plaguicidas en la resina del cartucho y baja pérdida de ellos durante la toma de la muestra. Se identificaron tres plaguicidas en las muestras de aire recogidas, atrazina, alfa-endosulfán y beta-endosulfán, los cuales no fueron cuantificados debido a que sus concentraciones estuvieron por debajo de los límites de cuantificación del método. Se encontraron esos plaguicidas en el inicio de la estación de lluvias y el período en que hay más aplicaciones de pesticidas en el área de estudio (diciembre a marzo).

Se concluye que la bomba de aire de bajo flujo empleada es adecuada para identificar residuos de plaguicidas en áreas con actividad agrícola intensiva o donde no se requiere efectuar análisis de ultratrazas. Así, se presentan distintas ventajas de la bomba de aire empleada: utiliza baterías recargables, es portátil y barata y produce la capacidad de retención de los plaguicidas de manera fiable y con pocas pérdidas. Todos estos atributos hacen que sea adecuada para el muestreo en zonas remotas y menos desarrolladas o sin electricidad. Por lo tanto, es factible el uso de este sistema a pesar de su limitación en cuanto al límite de detección.

**Nota de la redacción:** Los autores hacen referencia al trabajo publicado en *Journal of Environmental Science and Health Part B* 46(2):150-162, Feb 2011. 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.

**Cómo citar este artículo:** Gonçalves Dos Santos L, Lourencetti C, Pignati WA, Alves Pinto A, Dores EFGC. Método analítico para identificar plaguicidas en el aire atmosférico. *Salud i Ciencia* 19(2):168, Jun 2012.

**How to cite this article:** Gonçalves Dos Santos L, Lourencetti C, Pignati WA, Alves Pinto A, Dores EFGC. Analytical method to identify pesticides in the atmosphere. *Salud i Ciencia* 19(2):168, Jun 2012.

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.

## Padrão comum de associação entre formas clínicas de vitiligo e variáveis (y variables) clínicas

Marcelo Távora Mira

Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brasil



Távora Mira describe para SIIC su artículo editado en *Journal of Dermatological Science* 65(1):63-67, Ene 2012.

La colección en papel de *Journal of Dermatological Science* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006.

Indizada en SIIC Data Bases



[www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php)

Curitiba, Brasil (especial para SIIC)

El vitiligo es una enfermedad crónica adquirida que se caracteriza por la ausencia de melanocitos en la capa basal de la epidermis y por lo tanto, por el surgimiento de manchas en las cuales el pigmento de melanina de la piel natural está completamente ausente.<sup>1</sup> Se estima que la enfermedad afecta a aproximadamente el 1% de la población, con posibles diferencias entre los distintos grupos étnicos.<sup>2</sup> Por ser una enfermedad que produce cambios importantes en la apariencia de los individuos afectados, su principal efecto es psicológico, y dependiendo de la ubicación y el número de lesiones, puede resultar en una profunda angustia emocional en los pacientes, con un fuerte impacto negativo en su calidad de vida.<sup>3</sup> El vitiligo se manifiesta clínicamente de diferentes maneras, respecto al número, ubicación, extensión y el patrón de distribución de las lesiones, lo que sugiere la existencia de distintas causas.<sup>4</sup> De hecho, se han propuesto varias teorías para explicar el origen de la enfermedad, tales como que se trata de una enfermedad autoinmunitaria (actualmente, ampliamente aceptada),<sup>5</sup> o como resultado de la deficiencia en la adherencia de los melanocitos a la capa basal de la piel, entre otras.<sup>6</sup> En un intento de sistematizar las formas de manifestación de la enfermedad se han propuesto varios sistemas de clasificación, la mayoría de ellos basados únicamente en el número y distribución de las lesiones. Estos protocolos de clasificación no tienen valor en el pronóstico del paciente, ni tampoco consideran las diversas causas y distintas clases clínicas de la enfermedad.<sup>7</sup>

El objetivo de este estudio fue investigar los patrones de asociación entre las tres principales formas clínicas de vitiligo y las variables comúnmente asociadas con la enfermedad, con el fin de avanzar en la comprensión de la naturaleza exacta de sus diferentes manifestaciones clínicas. Además, hemos tratado de identificar factores que tienen valor pronóstico en la progresión del vitiligo, en los casos cuyo diagnóstico fue realizado en la fase inicial de la enfermedad. Para lograr estos objetivos, se realizó un

estudio transversal que incluyó una muestra de población de los residentes en el sur de Brasil. En total, fueron incluidos 586 individuos no relacionados (es decir, sin relación parental), afectados por el vitiligo. Todos los pacientes fueron evaluados por un médico especialista con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Se obtuvieron y describieron los datos demográficos y clínicos.

A continuación, se utilizaron varias estrategias para el análisis de muestras de la población, a partir de casos y controles, con el fin de probar la asociación entre los tres tipos más comunes de vitiligo vulgar (segmentaria y acrofacial) y las siguientes variables: edad de inicio, antecedentes familiares de vitiligo, la aparición del fenómeno de Koebner (PK) y la presencia de comorbilidades autoinmunitarias en el núcleo familiar en la persona afectada: es decir, en sus padres o hermanos y hermanas.

Las personas afectadas por el vitiligo segmentario tenían una media de edad de inicio menor (16 años) en comparación con los afectados por las formas vulgares (23.9 años) y acrofacial (29 años) ( $p < 0.001$ ). También se observó asociación entre las formas clínicas de la enfermedad y otras variables. Nuestras observaciones no son inéditas, y corroboran la mayoría de los informes científicos anteriores. Por lo tanto, consideramos que nuestra contribución más importante ha sido la interpretación de los datos, no aisladamente, sino que en combinación: es decir, al presentarse los resultados de la asociación en una sola figura, en forma de *odds ratio* (OR) para las tres variables -la presencia del fenómeno de Koebner, antecedentes familiares de vitiligo y familiar coocurrencia de enfermedades autoinmunitarias- es evidente que hay un patrón de distribución uniforme de todas estas variables en los tres tipos clínicos de la enfermedad. Por medio de este modelo se ha concebido un gradiente de posibilidad de aparición para cada una de las tres variables, que fue alta, media y baja para los tipos de vitiligo vulgar, acrofacial y segmentario, respectivamente ( $p < 0.001$  para la distribución total).

En un contexto clínico, nuestras observaciones apoyan la idea de que las formas clínicas de vitiligo pueden más bien resultar de las entidades causales distintas. Por otra parte, nuestros resultados pueden aportar valor pronóstico con respecto a la progresión de la enfermedad, cuando se diagnostica a tiempo. Son necesarios estudios prospectivos con poblaciones más grandes para confirmar tal hipótesis. Finalmente, el uso de las variables clínicas estudiadas en este trabajo para ajustar la definición de las formas clínicas de vitiligo, puede tener un impacto positivo en las iniciativas de investigación para entender la base molecular de la patogénesis de la enfermedad, tales como estudios de factores de riesgo genéticos de susceptibilidad al vitiligo.

## Estructura y estabilidad de una proteína del centrosoma

M. Angeles Jiménez

Instituto de Química Física Rocasolano (IQFR), Madrid, España



Jiménez describe para SIIC su artículo editado en *Protein Engineering Design & Selection (PEDS)* 24(11-12):883-892, Nov 2011.

La colección en papel de *Protein Engineering Design & Selection (PEDS)* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004.

Indizada en Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL) 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)

Madrid, España (especial para SIIC)

La NA14 es una proteína humana que se localiza en el centrosoma, un orgánulo celular que desempeña un papel clave en la formación del huso

mitótico durante la división celular. El centrosoma está involucrado en el control del ciclo celular, en la movilidad celular y en la respuesta celular a compuestos genotóxicos. La proteína NA14 interactúa con los microtúbulos y con la proteína espastina, cuyas mutaciones se encuentran en el origen de algunas enfermedades neurodegenerativas. El conocimiento de las propiedades estructurales y biofísicas de la proteína NA14 es de gran interés por su relación con la división celular y con algunas enfermedades humanas. Por ello, el objetivo de esta investigación fue la caracterización experimental de la estructura y estabilidad de la NA14, así como de las posibles repercusiones para su función.

La proteína NA14 se preparó mediante técnicas de biología molecular: clonaje y expresión de la proteína recombinante en *E. coli*, y purificación mediante diversas cromatografías. La proteína silvestre presentó una

gran tendencia a oligomerizar y una solubilidad muy baja en disoluciones acuosas, lo que dificultaba en gran medida su estudio por técnicas biofísicas. El análisis de la secuencia de NA14 indicó que la oligomerización podía deberse a la presencia de tres residuos Cys, que podrían formar enlaces disulfuro intermoleculares, así como a algunos aminoácidos hidrófobos. Por ello, se prepararon tres mutantes simples en los que cada uno de los residuos Cys se sustituyó por una Ser (C18S, C23S y C30S), un mutante triple en el que las tres Cys se sustituyeron por Ser (3CS), así como un mutante quintuple en el que además de la sustitución de las tres Cys por Ser, se sustituyeron los residuos hidrófobos Leu 83 y Leu 93 por el residuo cargado positivamente Arg (3CS-2LR). La mayor solubilidad en agua de los dos mutantes múltiples facilitó el estudio biofísico y estructural.

Los espectros de dicroísmo circular de NA14 y de todas las variantes preparadas son indicativos de la formación de estructuras helicoidales, lo que concuerda con las predicciones de estructura secundaria a partir de la secuencia. En cuanto a los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN), los adquiridos para NA14 silvestre en presencia de micelas de dodecilsulfocolina y para la variante quintuple 3CS-2LR en disolución acuosa son similares. Ambos presentan un número de señales menor del esperado para una proteína de 119 aminoácidos de longitud, señales anchas, y una dispersión de señales muy pequeña. En el caso de la variante 3CS-2LR, la adición progresiva del agente desnaturante urea conduce a un aumento del número de señales y a señales más finas. Las señales observadas en ausencia de urea se han identificado y corresponden a las regiones N-terminal y C-terminal de NA14 (residuos 1-13 y 105-119). A partir de estos datos de dicroísmo circular y de RMN, así como del hecho de que las medidas de turbidez realizadas indican que NA14 sil-

vestre y las cinco variantes preparadas oligomerizan, se concluye que la proteína NA14 adopta una estructura helicoidal entre los residuos 14-104, región por la que dimeriza al enrollarse y autoasociarse dos monómeros de proteína de forma paralela. Este tipo de estructura se denomina "helical coiled-coil". Las regiones N-terminal y C-terminal se encuentran desordenadas.

La estabilidad del dímero "helical coiled-coil" formado por NA14 y sus variantes se analizó siguiendo sus desnaturaciones térmicas y por urea mediante dicroísmo circular. Los parámetros obtenidos ( $\mu\text{Cp}$  y  $m$ ) son menores que los esperados para proteínas globulares, e indican que sólo la mitad de los residuos de NA14 contribuyen a la estabilidad de su estructura.

Por otra parte, los dímeros de la proteína NA14 silvestre y de las cinco variantes estudiadas se autoasocian formando fibrillas, oligómeros de gran tamaño. Es destacable que la formación de las fibrillas no está relacionada con la solubilidad en agua, puesto que la variante más soluble también forma fibrillas. El examen de las fibrillas mediante microscopía electrónica indicó que presentan un espesor de unos 20 Å, probablemente relacionado con la unidad estructural del dímero "helical coiled-coil" y longitudes de hasta 1  $\mu\text{m}$ . La formación de fibrillas tiene lugar con frecuencia en proteínas con estructura de tipo "helical coiled-coil".

Por último, es importante analizar la relación entre la funcionalidad de NA14 y sus propiedades estructurales. La capacidad de autoasociación de NA14 está muy probablemente relacionada con su función como un adaptador molecular que, en las células humanas, media las interacciones entre los microtúbulos y la proteína espastina. La oligomerización de NA14 podría actuar como un mecanismo de regulación de su interacción con microtúbulos y espastina.

## Concentraciones no tóxicas y subtóxicas de antraquinonas naturales bioactivas

Susana Carolina Núñez Montoya

Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina



Núñez Montoya describe para SIIC su artículo editado en *Latin American Journal of Pharmacy* 31(1):51-56, Feb 2012.

La colección en papel de *Latin American Journal of Pharmacy* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007.

Indizada en Chemical Abstracts, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), Biosciences Information Service of Biological Abstracts (BIOSIS), International Pharmaceutical Technology & Product Manufacture Abstract, LILACS, EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, Latindex 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/pseleclt.htm](http://www.siic.salud.com/lmr/pseleclt.htm)

Córdoba, Argentina (especial para SIIC)

Cuando se estudian los efectos biológicos *in vitro* de compuestos nuevos en la búsqueda de potenciales agentes terapéuticos, especialmente como antimicrobianos y anticancerígenos, es fundamental también establecer que estas sustancias sean seguras durante su uso mediante ensayos de toxicidad. Los ensayos que emplean líneas celulares (ensayos de citotoxicidad *in vitro*) son comúnmente usados porque son simples, económicos, no presentan objeciones éticas y permiten testear un número extenso de compuestos usando pequeñas cantidades. Los estudios de citotoxicidad han sido utilizados para predecir la toxicidad de un compuesto sobre ciertos tejidos, ya que permiten detectar las alteraciones que produce no sólo sobre la estructura celular sino también sobre algunas funciones metabólicas. Estos daños pueden ser detectados tempranamente como cambios morfológicos en las células (efecto citopático) mediante microscopía óptica, y medidos como una disminución en la proliferación o en la supervivencia celular, o en ambas, por medio de ensayos colorimétricos.<sup>1-4</sup>

En este trabajo se estudia la toxicidad de antraquinonas de origen natural sobre una línea celular eucariota de mamífero (células VERO) con el fin de estimar las concentraciones no tóxicas o subtóxicas de cada derivado. Cada antraquinona fue aislada y purificada de una especie vegetal autóctona de Argentina, *Heterophyllaea pustulata* Hook f. (Rubiaceae), cuyos extractos ricos en estos metabolitos mostraron efecto antimicrobiano *in vitro*.<sup>5,6</sup>

Este resultado nos motiva a estudiar el potencial efecto antimicrobiano de cada antraquinona aislada de esta especie vegetal. Sin embargo, es necesario evaluar previamente la citotoxicidad de estos metabolitos con el fin de determinar el rango de concentraciones no citotóxicas y subtóxicas,

el cual puede ser usado para evaluar los efectos antimicrobianos *in vitro* de estos compuestos.

La morfología de las células VERO en presencia de cada antraquinona fue observada diariamente mediante microscopía óptica durante 72 horas,<sup>7</sup> con el fin de detectar alteraciones, como por ejemplo retracción de membrana, redondeamiento celular, granulación y vacuolización del citoplasma y desprendimiento celular (efecto citopático).<sup>8</sup> La viabilidad celular en función de la concentración de cada antraquinona fue medida mediante el ensayo colorimétrico de captación de rojo neutro (RN).<sup>7</sup> Así, para cada antraquinona se determinó la máxima concentración no citotóxica (MCNC), definida como la máxima concentración de compuesto que mantiene más del 90% de las células viables y no produce efecto citopático detectado por microscopía,<sup>9</sup> además de la concentración que reduce las células viables al 50% (CC50)<sup>7</sup> y una concentración subtóxica (CSubT) que causa entre un 10%-20% de muerte celular,<sup>10</sup> y también produce leves cambios morfológicos microscópicos (menos del 20% de células tumefactas y redondeadas, con inclusiones citoplasmáticas, leve vacuolización y membrana nuclear intacta).

Estos datos permitieron establecer el rango de concentraciones en el que algunas antraquinonas no presentan citotoxicidad, el cual está limitado por la MCNC: 1-metil éter de rubiadina, damnacantol y pustulina demostraron ser las menos citotóxicas. Para las restantes antraquinonas se estimó una CSubT (alrededor de 10  $\mu\text{g/ml}$ ) que asegura el 80% de las células viables.

Por otra parte, teniendo en cuenta que algunos de estos derivados antraquinónicos incrementan la producción de anión superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) en leucocitos humanos,<sup>11</sup> y que este efecto podría producir citotoxicidad, se estudió la capacidad de cada antraquinona de generar esta especie reactiva del oxígeno (ROS) sobre células VERO y su relación con el efecto citotóxico mostrado. Mediante el bioensayo de reducción de NBT,<sup>12,13</sup> observamos que a 10  $\mu\text{g/ml}$  (valor que representa una concentración no citotóxica o subtóxica dependiendo de la antraquinona), un aumento en la producción de  $\text{O}_2^{\bullet-}$  provoca un significativo efecto citopático con la consecuente disminución en la viabilidad celular. Sin embargo, la rubiadina fue la excepción a este comportamiento, y además, cuando todas las antraquinonas fueron ensayadas a su CC50, no se observó el mismo incremento en la generación de  $\text{O}_2^{\bullet-}$  para todos los derivados. Por lo tanto, podemos asumir que el incremento intracelular de esta ROS no sería el único responsable de la citotoxicidad de estas antraquinonas.

Considerando que el bioensayo de NBT mide la producción intracelular de  $\text{O}_2^{\bullet-}$ ,<sup>13</sup> establecimos que una de las antraquinonas mayoritarias de esta especie (soranjidiol) tiene la capacidad de ingresar a la células VERO

por difusão pasiva em um  $29 \pm 3\%$ , respeito de uma concentração inicial después de 30 minutos de incubación a  $37^\circ\text{C}$ .<sup>11</sup> A pesar de que sólo fue ensayada una antraquinona, no se espera un porcentaje de incorporación diferente para las demás antraquinonas, debido a estos derivados tienen un coeficiente de partición similar.<sup>14</sup>

Em conclusão, este trabalho permitiu estabelecer o rango de concentrações em que cada antraquinona muestra citotoxicidad baixa ou nula. Por lo tanto, estas concentrações pueden ser utilizadas para evaluar sus potenciales actividades antimicrobianas (antibacterianas, antifúngicas y antivirales), ya que éstas aseguran la viabilidad de las células huésped.

## Válvula aórtica quadricúspide: casuística de 10 años e revisão da (y revisión de la) literatura

Sofia Gouveia

Hospital de Santa Marta, Lisboa, Portugal



Gouveia describe para SIIC su artículo editado en *Revista Portuguesa de Cardiologia* 30(11):849-854, Nov 2011.

La colección en papel de *Revista Portuguesa de Cardiologia* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Index Medicus/MEDLINE y SIIC Data Bases.



[www.siic.salud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siic.salud.com/lmr/ppselecthtml.htm](http://www.siic.salud.com/lmr/ppselecthtml.htm)

Lisboa, Portugal (especial para SIIC)

A (La) válvula aórtica quadricúspide é uma (es una) malformação cardíaca rara, estimando-se uma (se estima una) incidência de 0,003 a 0,043% de todas as cardiopatias congénitas. Foi identificada pela (Ha sido identificada por) primeira vez em necropsia, em 1862.

Surge habitualmente como uma anomalia congénita isolada (aislada), podendo (y puede) igualmente estar associada a outras malformações, nomeadamente persistência do (principalmente la persistencia del) canal arterial, defeitos do (defectos del) septo interventricular, estenose da válvula pulmonar, malformações da válvula mitral, obstáculos do tracto de saída do (de salida del) ventrículo esquerdo (estenose sub ou supra-valvular), anomalias das artérias coronárias, miocardiopatia hipertrófica ou bloqueio (o bloqueo) aurículo-ventricular congénito. Destas, as mais frequentes são as (Entre éstas, las más frecuentes son las) anomalias das artérias coronárias.

Foi também descrita em (Ha sido también informada en) associação com a Síndrome de Ehlers-Danlos.

Graças aos avanços (Gracias a los avances) tecnológicos, actualmente é quase sempre possível fazer-se o (es posible casi siempre hacer el) diagnóstico de forma não invasiva.

Existem cerca de 200 casos descritos na (en la) literatura, a maioria dos quais em (la mayoría entre los) adultos. A maior compilação (La mayor compilación) de casos publicada até à data incluía (hasta la fecha incluye) 184 doentes, com idades que variavam entre os 2 e os 84 anos, e ligeiro domínio do sexo masculino. As séries (Las series) de casos compostas por doentes (enfermos) exclusivamente em idade (con edad) pediátrica são escassas e de pequeno tamanho.

Hurwitz e Roberts desenvolveram um (desarrollaron un) sistema de classificação alfabético, de acordo com o tamanho dos folhetos (de las aletas) valvulares. Segundo a sua (Según su) investigação, cerca de 85% dos casos pertenceriam aos (pertencerían a los) tipos A, B ou C.

A importância da detecção precoce (temprana) desta malformação justifica-se pela sua frequente (se justifica por su frecuente) evolução para a insuficiência aórtica, que apesar de rara (que aún poco común) durante a infância e adolescência, acaba por se manifestar (se manifiesta) durante a idade adulta, podendo obrigar a (y puede conllevar al) tratamento cirúrgico. Descrevemos a revisão retrospectiva do processo clínico dos doentes aos quais foi detectada uma (a quienes se les detectó una) válvula aórtica quadricúspide, entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2009.

Nos últimos dez anos, foram diagnosticados no Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta quatro casos de válvula aórtica quadricúspide, em crianças com idades compreendidas entre os 6 meses e os 8 anos. Duas eram do (Dos pertenecían a) sexo masculino e duas do sexo feminino. Em nenhum dos casos relatados nesta revisão, o motivo de (el motivo de) observação estava relacionado com as alterações valvulares encontradas.

Em três casos, os quatro folhetos (En tres de los casos, las cuatro aletas) valvulares eram de dimensões equivalentes (tipo A de Hurwitz e

Roberts), sendo este o achado mais (y éste es el hallazgo más) frequentemente descrito na literatura.

Apesar de se tratar (A pesar de ser) de uma malformação congénita, o diagnóstico é geralmente tardio. A característica ecocardiográfica patognomónica é a visualização, em eixo curto (en el eje corto), de uma conformação em «X» das comissuras valvulares em diástole e aspecto rectangular em sístole. A utilização mais frequente da (El uso más frecuente de la) ecocardiografia transesofágica tornou a deteção das (volvió la detección de las) válvulas aórticas quadricúspides mais facilitada e consequentemente mais comum (más fácil y por lo tanto, más común).

Ao contrário da (Al contrario de la) válvula pulmonar quadricúspide, que é cerca de nove (que es cerca de nueve) vezes mais frequente, a válvula aórtica quadricúspide tende a evoluir para a (tiende a evolucionar hacia la) insuficiência. Esta alteração funcional, causada por assimetrias na (por asimetrías en la) distribuição do fluxo transvalvular e desigualdade na coaptação dos (en la coaptación de las) folhetos, desenvolve-se de forma insidiosa ao longo de (se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de) décadas, sendo rara antes da idade (y no es común antes de la edad) adulta.

Na presente casuística, observaram-se com igual frequência válvulas normofuncionantes e válvulas que já apresentavam (que ya presentaban) insuficiência mínima.

Curiosamente, todos os doentes observados nesta série (en esta serie) apresentavam outras malformações cardíacas associadas (uma comunicação interauricular, duas comunicações interventriculares, uma estenose supra-ventricular aórtica e uma válvula pulmonar quadricúspide). Um doente tinha também o (tenía también el) diagnóstico de Síndrome de Williams. Esta é uma associação que nunca foi descrita na (se informó en la) literatura. A cirurgia correctiva é habitualmente realizada entre a quinta e a sexta décadas de vida e apenas excepcionalmente em idade pediátrica.

Existem alguns casos relatados de endocardite infecciosa em válvulas aórticas quadricúspides, contudo (sin embargo), a necessidade de profilaxia de endocardite bacteriana permanece controversa (controvertida), sobretudo quando as quatro (principalmente cuando las cuatro) cúspides são equivalentes e a válvula normofuncionante.

Na nossa série (En nuestra serie), com um tempo de seguimento médio de 2 anos [0 - 9], todos os doentes se mantiveram assintomáticos, não havendo necessidade (no hubo necesidad) de instituir qualquer tratamento médico ou cirúrgico versando a malformação valvular aórtica.

O diagnóstico de válvula aórtica quadricúspide é um achado raro (constituye un hallazgo poco común), sobretudo em idade pediátrica, quando a maioria dos doentes são assintomáticos e apresentam válvulas sem quaisquer (sin ninguna) alterações funcionais.

Nesta casuística (En esta casuística), os doentes apresentavam válvulas aórticas normofuncionantes ou com insuficiência mínima com igual frequência.

Ao contrário do que (Al contrario de lo) está descrito na literatura, todos os doentes apresentavam malformações cardíacas concomitantes, diferentes daquelas (diferentes de aquellas) tradicionalmente associadas a esta patologia. Descrevemos também, pela primeira (por primera) vez, a associação com a Síndrome de Williams.

Estes doentes deverão manter seguimento em ambulatório (enfermos deberán mantener seguimiento ambulatorio), de forma a detectar precocemente (para detectar tempranamente) o aparecimento ou agravamento (o empeoramiento) de alterações funcionais e permitir uma intervenção terapêutica oportuna.

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.

## Presentación mandibular primaria de linfoma no Hodgkin

### Primary non-Hodgkin's lymphoma of the jaw



V Guledgud Mahima

MDS, J.S.S Dental College and Hospital, Mysore, India

Acceda a este artículo en [siiic.info](http://www.siiic.info)



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

+ Caso clínico en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

#### ■ Introducción

Los linfomas son un grupo de neoplasias malignas que afectan al sistema linforreticular.<sup>1</sup> Estas neoplasias han sido tradicionalmente divididas en linfoma de Hodgkin y linfomas no Hodgkin, y pueden originarse tanto en las líneas celulares linfocíticas B como T. La mayoría de los linfomas no Hodgkin (LNH) se presentan en los ganglios linfáticos, aunque en raras ocasiones pueden tener manifestaciones clínicas extranodales como forma de inicio de la enfermedad. La localización mandibular primaria es rara.<sup>2</sup>

Se presenta una paciente de 80 años que presentó un LNH con compromiso de la mandíbula como forma de presentación de la neoplasia.

#### ■ Caso clínico

Se presenta una paciente de sexo femenino de ochenta años con una tumoración de rápido crecimiento en el lado derecho de la cara de 20 días de evolución. La tumoración había aparecido de manera repentina, era moderadamente dolorosa y no había respondido a las terapias convencionales. La paciente tenía la sensibilidad alterada en la región comprometida y dificultad para abrir la boca. No presentó manifestaciones sistémicas como fiebre o pérdida de peso. Los antecedentes personales y médicos de la paciente no contribuían para esclarecer el diagnóstico.

El examen clínico reveló una gran tumoración en la hemicara inferior derecha, de localización extraoral. La piel sobre esta tumoración se presentaba tensa, sin cambios secundarios en su coloración. Tenía aumento local de la temperatura y dolor a la palpación. El tumor era de consistencia firme y no fluctuante. No se pudieron examinar los ganglios linfáticos regionales debido a la gran hinchazón. El examen de la región intraoral reveló una inflamación difusa de la mucosa bucal del lado derecho, del vestíbulo y de la región retromolar. Los dientes próximos a la región inflamada estaban moderadamente cariados y móviles, por lo cual se había diagnosticado clínicamente una infección del espacio odontogénico.

Sin embargo, la rapidez de la progresión de la lesión y su falta de respuesta a los tratamientos convencionales hicieron pensar en una entidad agresiva, probablemente un tumor maligno, y alentaron una investigación más profunda.

Una radiografía panorámica mostró una lesión osteolítica irregular que ocupaba todo el cuerpo de la mandíbula y su rama derecha hasta el cóndilo mandibular. La tomografía computarizada confirmó los hallazgos radiológicos. Los resultados de los exámenes hematológicos se encontraban dentro de los límites normales.

Se realizó punción aspirativa con aguja fina para estudio citológico y se detectaron células linfoides atípicas grandes en un fondo de eosinófilos dispersos. Una biopsia incisional mostró capas difusas de células linfoides con grandes núcleos vesiculares y nucléolos prominentes. Se encontraron indicios de aumento de la actividad mitótica y áreas de necrosis. En el análisis inmunohistoquímico, las células tumorales fueron positivas de forma difusa para el antígeno leucocitario común (CD45). Se llegó al diagnóstico final de linfoma difuso de células grandes de fenotipo B (LDCGB). La búsqueda de metástasis no reveló lesiones secundarias.

La paciente fue derivada a un centro oncológico regional, donde realizó seis ciclos completos del régimen estándar de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). Al finalizar el tercer ciclo de quimioterapia ya se observaba una resolución casi completa del tumor.

#### ■ Discusión

Los LNH involucran principalmente los ganglios linfáticos. Sin embargo, hasta el 40% de ellos pueden presentarse en forma primaria en sitios extranodales.<sup>3-6</sup> La afectación de la cabeza y el cuello es rara y los sitios comunes de aparición son el anillo de Waldeyer, el piso de la boca, las glándulas salivales, la mucosa bucal, los senos paranasales y el hueso.<sup>2,7</sup> La cavidad oral solamente está involucrada en alrededor del 0.1% al 5% de los casos.<sup>4,8,9</sup>

La etiología exacta de los linfomas es desconocida. En su aparición han sido implicados la predisposición genética, los estados de inmunodeficiencia como los que padecen los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o los receptores de trasplantes y la translocación cromosómica.<sup>1</sup>

Descritos por primera vez por Parker y Jackson (1939), los linfomas óseos son poco frecuentes y representan sólo el 5% de todos los LNH extranodales.<sup>10</sup> Estos linfomas se originan en la cavidad medular del hueso, sin afectar los ganglios linfáticos regionales ni los órganos viscerales por un período de seis meses.<sup>11,12</sup> Estos tumores son histológicamente similares a los linfomas primarios nodales.<sup>13</sup> En la región cráneo-facial, los maxilares son un sitio frecuente de aparición de linfomas óseos, y el maxilar superior se ve comprometido con mayor frecuencia que la mandíbula.<sup>10,14,15</sup>

Los linfomas óseos aparecen en individuos de un amplio rango etario, que comprende desde el primer año de vida hasta los 86 años.<sup>2,16</sup> Son raros en lactantes y niños, y tienen una tendencia a presentarse en adultos mayores. La distribución por sexo es variable; diversos estudios indican que la relación hombre/mujer va desde 1.5:1<sup>17</sup> a 5:1<sup>18</sup>. También se ha observado una relación inversa de 1:3 en otro estudio<sup>2</sup>. El presente caso constituye una de las presentaciones raras del LNH que afectó al hueso en forma primaria, sin comprometer los ganglios linfáticos ni los ór-



Figura 1. Infiltración y tumefacción de partes blandas de la hemicara derecha.

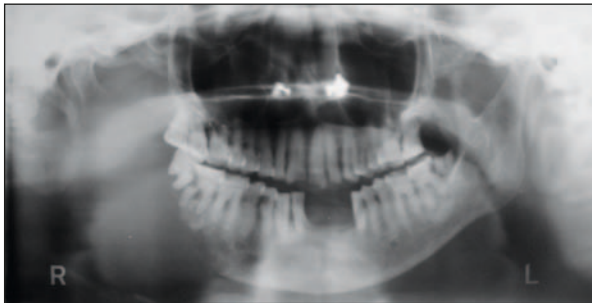


Figura 2. Radiografía panorámica en la que se observa lesión osteolítica de la hemimandíbula derecha con tumefacción local de partes blandas.

ganos viscerales, en una paciente de sexo femenino de 80 años de edad.

Clinicamente, los linfomas de la mandíbula se presentan como una inflamación local con un dolor sordo o constante en los huesos afectados.<sup>2</sup> Dentro de la boca, se pueden presentar como una masa palpable que compromete los tejidos blandos. Otros signos y síntomas incluyen dolor dentario inexplicable y persistente o movilidad dentaria, parestesias o entumecimiento, la presencia de una masa en las encías o en la concavidad consecutiva a una extracción, ulceraciones persistentes y cambios osteolíticos mal definidos en las radiografías.<sup>10,19-27</sup> La mayoría de estas características simulan ser alteraciones comunes inflamatorias o benignas de la cavidad oral y pueden ser desorientadoras, como sucedió en el caso que se presenta. El profesional de la salud debe estar alerta y observar estas características con precaución para evitar realizar un diagnóstico más convencional y perder tiempo valioso para el paciente con tratamientos inadecuados.

En la actualidad se utiliza la clasificación de Ann Arbor para la estadificación clínica de los LNH.<sup>28</sup> Nuestra paciente fue ubicada en el estadio I<sub>e</sub> A, es decir, compromiso de un único órgano o sitio extranodal, sin síntomas sistémicos.

Alrededor del 80% de los LNH con compromiso óseo presentan cambios osteolíticos erosivos en las radiografías. Otros tienen una apariencia radiográfica esclerótica o mixta. A veces se pueden observar grandes masas de tejidos blandos extraóseos con destrucción cortical mínima en las radiografías simples.<sup>29</sup>

En las radiografías panorámicas e intraorales se puede observar específicamente pérdida de la definición cortical del canal dentario inferior, ensanchamiento del canal dentario y del foramen mentoniano, pérdida de la lámina dura y ensanchamiento del

espacio del ligamento periodontal.<sup>22,30,31</sup> Las imágenes por tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética nuclear ayudan a visualizar con claridad estos cambios, así como el patrón de destrucción ósea trabecular y el reemplazo de la médula ósea, que generalmente son característicos de los tumores agresivos.<sup>32</sup> Nuestra paciente presentaba una lesión osteolítica extensa que involucraba casi toda la rama derecha de la mandíbula y se extendía hasta comprometer una parte del cuerpo mandibular. En la paciente que se describe, las imágenes por TC de la lesión ayudaron a delimitar la lesión en forma neta y a visualizar claramente la arquitectura interna. El aspecto radiográfico tan agresivo orientó hacia una enfermedad más grave.

La mayoría de los linfomas se originan en las células de la línea B. El LDCGB representa aproximadamente el 40% de todos los linfomas de células B<sup>33</sup> y suele ser agresivo.<sup>28</sup> Puede aparecer en los ganglios linfáticos o en sitios extranodales y puede causar una destrucción extensa de los huesos afectados. Alrededor del 50% de estos linfomas se diagnostican en el estadio I o II.<sup>28,34</sup>

Histológicamente, los LDCGB se presentan con capas de grandes células linfoides con núcleos de gran tamaño, que en algunos casos pueden ser escindidas. En algunas lesiones se puede observar un abundante citoplasma, que es pálido o basófilo y la formación de centros germinales.<sup>35</sup> Los LDCGB se han clasificado de acuerdo con su pronóstico sobre la base de la formación de centros germinales como "similar a centro germinal de células B" (CGB) y "no similar a centro germinal de células B" (no-CGB). Un estudio demostró que el LDCGB oral primario pertenece principalmente al grupo de los no-CGB y presenta un pronóstico más grave en comparación con el grupo de linfomas GCB.<sup>36</sup> El antígeno leucocitario común (CD45) es positivo en más del 95% de los casos.<sup>37</sup>

En la década de 1980, los linfomas fueron clasificados como de bajo grado, de grado intermedio y de alto grado, pero con varias limitaciones. A principios de la década de 1990 se propuso la clasificación REAL, la cual fue aceptada por la OMS luego de sufrir algunas modificaciones de menor importancia. Esta clasificación se basa únicamente en las características histopatológicas e inmunohistoquímicas.<sup>1</sup>

El diagnóstico de los linfomas óseos se basa en los hallazgos clínicos, radiológicos e histopatológicos. Las exploraciones abdominales, la PET, los estudios de laboratorio (hemograma completo, lactato deshidrogenada [LDH] y análisis de orina), la biopsia aspirativa de médula ósea y las técnicas avanzadas de inmunohistoquímica desempeñan un papel importante en la búsqueda y la obtención de un diagnóstico de certeza así como para conocer la extensión de la enfermedad linfoproliferativa.<sup>2</sup>

En el caso actual, las características histológicas, la inmunohistoquímica y los hallazgos clínicos y radiológicos fueron de gran valor para llegar al diagnóstico, aunque otras investigaciones no revelaban anomalías de importancia.

La quimioterapia y la radioterapia, utilizadas solas o combinadas, son las principales estrategias de tratamiento.<sup>2</sup> La terapia combinada proporciona un resultado superior en comparación con la monoterapia.<sup>38,39</sup> La quimioterapia estándar incluye el régimen CHOP. En los últimos tiempos se ha recomendado emplear la variante R-CHOP, es decir, la combinación del régimen CHOP con rituximab (un anticuerpo quimérico anti-CD20).<sup>34</sup> La radioterapia en el intervalo de 2 400 a 5 600 cGy (35-40 Gy) administrada en fracciones diarias de 180 cGy también ha demostrado ser eficaz.<sup>38</sup>

El linfoma primario de hueso tiene un pronóstico excelente, más aún en el estadio I y con el uso de la terapia combinada.<sup>2,33</sup> La tasa de supervivencia a 5 años oscila entre el 50% y el 90%, de acuerdo con los factores pronósticos.<sup>33,34,38</sup> La tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes que presentan estos linfomas en la región maxilofacial es de aproximadamente el 50%.<sup>2</sup> En el presente caso se logró una excelente respuesta solamente con el régimen de quimioterapia CHOP. La paciente se encuentra en seguimiento y no ha presentado recurrencias hasta la fecha.

## ■ Conclusiones

Las formas inespecíficas de presentación clínica de los LNH extranodales de cabeza y cuello, especialmente aquellas neoplasias que comprometen los maxilares, pueden hacer que, con cierta frecuencia, sean erróneamente interpretadas como otras

alteraciones dentarias comunes. Una mayor comprensión de la enfermedad, un diagnóstico oportuno y un tratamiento preciso son indispensables en la prevención de los desenlaces fatales y la promoción de un estilo de vida saludable de las personas afectadas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2012  
www.siic.salud.com

**Cómo citar este artículo:** Mahima VG, Karthikeya P, Prasannasrinivas D. Presentación mandibular primaria de linfoma no Hodgkin. *Salud i Ciencia* 19(2):176-80, jun 2012.

**How to cite this article:** Mahima VG, Karthikeya P, Prasannasrinivas D. *Primary non-Hodgkin's lymphoma of the jaw*. *Salud i Ciencia* 19(2):176-80, jun 2012.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Hematologic Disorders. In: Neville W Brad, Damm Dougloas, Allen C M, Bouquet J E, editors. *Oral and Maxillofacial Pathology*, 3rd edition. Noida: Elsevier; 200, p 595-598
- Pazoki A, Jansisyant P, Ord R A. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the jaws: report of 4 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 61: e112-117, 2003.
- d'Amore F, Christensen BE, Brincker H et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extra nodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur J Cancer* 27:1201-1208, 1991.
- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extra nodal lymphomas. *Cancer* 29:252-260, 1972.
- Newton R, Ferlay J, Beral V et al. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer* 72:923-930, 1997.
- Otter R, Gerrits WB, Sandt MM et al. Primary extra nodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry. *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:1203-1210, 1989.
- GK Maheshwari, HA Baboo, U Gopal, MK Wadhwa. Primary extra-nodal non-Hodgkin's lymphoma of the cheek. *J of Postgraduate Med* 46(3):211-2, 2000.
- Tomich CE, Shafer WG. Lymphoproliferative disease of the hard palate: A clinicopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 39:754, 1975.
- Fukada Y, Ishida T, Fujimoto M. Malignant lymphoma of the oral cavity: Clinicopathologic analysis of 20 cases. *J Oral Pathol* 6:8, 1987.
- Gusenbauer AW, Katisikeris NF, Brown A. Primary lymphoma of the mandible: Report of case. *J Oral Maxillofac Surg* 48:409, 1990.
- Boston HC, Dahlin DC, Ivins JC, et al. Malignant lymphoma (so called reticulum cell sarcoma) of bone. *Cancer* 34:1131, 1974.
- Pettit CK, Zukerberg LR, Gray MH, et al. Primary lymphoma of bone: A B cell neoplasm with a high frequency of multilobated cell. *Am J Surg Pathol* 4:329, 1990.
- Huvos AG. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. In: *Bone Tumours: Diagnosis, Treatment and Prognosis* (ed 2). Philadelphia, PA, Saunders 1991. pp. 625-637.
- Henry K. Neoplastic disorders of lymphoreticular tissue. In: Henry K, Symmers WSTC (eds): *Systemic Pathology* (ed 2). Edinburgh, Scotland, Churchill Livingstone 1992. pp 611-660.
- Robins KT, Fuller LM, Mening J, et al. Primary lymphoma of the mandible. *Head Neck Surg* 8:192, 1986.
- Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, et al. Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 58:2646, 1986.
- Clayton F, Butler JJ, Ayala AG, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in bone: Pathologic and radiologic features with clinical correlates. *Cancer* 60:2494, 1987.
- Potdar GG. Primary reticulum-cell sarcoma of bone in Western India. *Br J Cancer* 24:48, 1970.
- Park YW. Non-Hodgkin's lymphoma of the anterior maxillary gingiva. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119:146, 1998.
- Eisenbud L, Sciubba J, Mir R, et al. Oral presentation in non-Hodgkin's lymphoma: A review of thirty-one cases; part 2. Fourteen cases arising in bone. *Oral Surg* 56:272, 1983.
- Barber DH, Stewart JCB, Baxter WD. Non-Hodgkin's lymphoma involving the inferior alveolar canal and mental foramen: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 50:1334, 1992.
- Barker GR. Unifocal lymphoma of the oral cavity. *Br J Oral Maxillofac Surg* 22:426, 1984.
- Nocini P, Muzio LL, Fior A, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the jaws: Immunohistochemical and genetic review of 10 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 58:636, 2000.
- Ardekian L, Peleg M, Samet N, et al. Burkett's lymphoma mimicking an acute dentoalveolar abscess. *J Endod* 22:697, 1996.
- Parrington SJ, Punnia-Moorthy A. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible presenting following tooth extraction. *Br Dent J* 187:468, 1999.
- Mills LJ, Sadeghi E, Sampson E. Palatal nonspecific granulomatous lesion preceding diagnosis of malignant lymphoma. *Gen Dent* 43:28, 1995.
- Liu RS, Liu HC, Bu JQ, et al. Burkett's lymphoma presenting with jaw lesions. *J Periodontol* 71:646, 2000.
- 'Lymphoid Lesions' *Oral Pathology Clinical Pathologic Correlations*. Regezi, Sciubba and Jordan. Fifth edition, China, Elsevier, 2008. pp 220-229.
- Edeiken-Monroe B, Edeiken J, Kim EE. Radiologic concepts of lymphoma of bone. *Radiol Clin North Am* 28:841, 1990.
- Stolarski CR, Boguslow BI, Hoffman CH, et al. Small-cell non-cleaved non-Hodgkins lymphoma of the mandible in previously unrecognized Human Immunodeficiency Virus infection: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 55:853, 1997.
- Yamada T, Kitagawa Y, Ogasawara T, et al. Enlargement of mandibular canal without hypesthesia caused by extra nodal non-Hodgkin's lymphoma: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89:388, 2000.
- Yasumoto M, Shibuya H, Fukuda H, et al. Malignant lymphoma of the gingiva: MR evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:723, 1998.
- L Djanmardi, N Oprean et al. Malignant non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of the jaws: A review of 16 cases. *J of Cranio-Maxillofac Surg* 36:e410-414, 2008.
- Wenig B M. 'Tumours of Upper Respiratory Tract' in *Diagnostic Histopathology Of Tumours*. Fletcher C D M, 3rd edition, Vol II, China, Elsevier, 2007. pp 124-27.
- R Rajendran. 'Benign and malignant tumours of the Oral cavity'. In: *Shafer's Text Book of Oral Pathology*. Shafer, Hine and Levy. Sixth edition, Delhi, Elsevier, 2006. pp 175-180.
- Indraneel Bhattacharyya, Hardeep K. Chehal et al. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Oral Cavity: Germinal Centre Classification. *Head and Neck Pathol* 4:181-191, 2010.
- L M Weiss, W C Chan, B Schnitzer. 'Lymph Nodes'. In: *Anderson's pathology*. I Damjanov, J Linder. 10th edition, Vol I, Missouri, Mosby Year Book, 1996. pp 1115-1200.
- Kathryn Beal, Laura Allen, Joachim Yahalom. Primary Bone Lymphoma: Treatment Results and Prognostic Factors with Long-Term Follow-up of 82 Patients. *Cancer* 106:2652, 2006.
- Thomas P. Miller, Steve Dahlberg et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-hodgkin's lymphoma *The New Eng J of Med* 339(1):21-26, 1998.

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).

### Resistencia a antibióticos

Seis años después de la puesta en marcha de un protocolo de rotación de antibióticos para el tratamiento de las infecciones en una unidad de cuidados intensivos para pacientes quirúrgicos, los patrones de susceptibilidad se mantuvieron o mejoraron [Journal of Surgical Research 176(2):e73-8].

### Cáncer endometrial

El cáncer endometrial incluye un grupo heterogéneo de tumores; sin embargo, en los países occidentales, el más común es el adenocarcinoma endometriode, dependiente de los estrógenos, en general, asociado con buen pronóstico, en comparación con los adenocarcinomas serosos papilares y los carcinomas de células claras [Climacteric 14(4):418-425].

### Trastorno bipolar

Uno de los factores que dificultan el diagnóstico de trastorno bipolar es la superposición sintomática con otras entidades, especialmente la depresión mayor unipolar [Journal of Clinical Psychiatry 73(1):22-28].

### Amigdalectomía

La disfagia atribuible a hipertrofia amigdalina es un síntoma habitual no sólo en los pacientes que presentan esencialmente trastornos de la deglución sino también en los enfermos con otras manifestaciones clínicas, por ejemplo apnea obstructiva del sueño. En cualquier caso, la disfagia mejora significativamente luego de la amigdalectomía [Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery 137(12):1197-1202].

### Síndrome hepatorenal

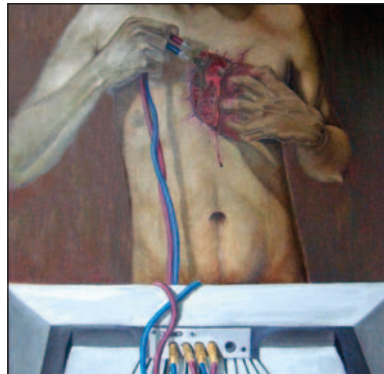
El síndrome hepatorenal es una complicación común en los pacientes con cirrosis e hipertensión portal. Debido a que el síndrome se asocia con elevada mortalidad, los enfermos con cirrosis y con insuficiencia renal deben ser rigurosamente evaluados; el diagnóstico precoz, indudablemente, mejora la evolución de los pacientes [Journal of the American Academy of Physician Assistants (JAAPA) 24(11):30-33].

### Hipertensión arterial

La combinación de fármacos para el tratamiento inicial de los pacientes con hipertensión se asocia con mayores probabilidades de lograr un control adecuado de la presión arterial a largo plazo que la monoterapia [American Heart Journal 162(2):340-346].

## Evalúan el uso de equipos móviles como herramientas de aprendizaje en el equipo de salud

Nurse Education Today 31(6):582-586, Ago 2011



Coventry, Reino Unido

Los modernos elementos de tecnología móvil representan recursos creativos e innovadores para el aprendizaje de nuevas destrezas para el equipo de salud.

Las demandas sociales y las expectativas para incrementar el acceso a la información constituyen un desafío para la enseñanza tradicional. En este contexto, la utilización de procesos de aprendizaje electrónico móvil podría estimular a los estudiantes para adquirir nuevos conocimientos. Estas herramientas informáticas se han vinculado con el aprendizaje por medio de Internet. El avance de estos recursos ha motivado la elaboración y difusión de los denominados "objetos reutilizables para el aprendizaje" (RLO), para dar sustento al aprendizaje y la docencia de las destrezas necesarias para completar el examen físico neonatal y del lactante (Newborn Infant Physical Examination [NIPE]). Se considera al NIPE como una escala de aplicación sistemática que los miembros del equipo de salud pueden instrumentar para la detección precoz de anomalías en los recién nacidos. Se agrega que los RLO podrían emplearse como catalizadores para los profesionales en etapa de formación para lograr un aprendizaje mutuo entre los distintos actores del equipo de salud.

En función de estos datos, se presentan los resultados de un estudio de investigación en el cual se evaluó la potencial utilidad de los dispositivos móviles con fines pedagógicos. Con este propósito, se descargaron en estos equipos diversos RLO en forma de videos breves y explicativos de cada etapa del NIPE. Los participantes contaron con un período de 12 semanas para la práctica clínica bajo supervisión directa o indirecta. Al concluir esta etapa, todos los sujetos fueron invitados a completar una evaluación acerca de la utilización de los

dispositivos móviles. Este examen consistió en la realización de preguntas cerradas para responder mediante una escala de Likert de 1 a 5 puntos. El cuestionario se dividió en tres dominios, vinculados con aspectos técnicos, parámetros educativos y características personales del aprendizaje.

De acuerdo con los autores, todos los participantes destacaron la portabilidad de los equipos y la sencillez para la manipulación de la interfase. Se resalta que los estudiantes manifestaron que la información ofrecida se caracterizaba, por su elevado nivel de precisión y congruencia, con una muy alta tasa de satisfacción acerca de la autenticidad del material disponible en relación con la práctica real.

Se destaca la utilidad de la aplicación de la escala NIPE en el ámbito de las prestaciones de salud en los servicios de maternidad. En este marco, el uso de dispositivos móviles y de las nuevas tecnologías se encuentra en proceso de integración para las actividades clínicas cotidianas. Alrededor del 75% de los participantes de este protocolo señalaron que estos equipos fueron apropiados para la aplicación de los conocimientos en el momento adecuado. Por consiguiente, se postula que los dispositivos móviles aseguran mayor flexibilidad para el aprendizaje en términos espaciales y temporales. Los equipos de pequeño tamaño, en consecuencia, podrían utilizarse como un recurso para el aprendizaje activo en el ámbito de la práctica clínica, al constituir un recurso innovador y creativo.

Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/insic.php/127501](http://www.siic.salud.com/dato/insic.php/127501)

## Tipifican genes adicionales en el genoma de *Histoplasma capsulatum*

BMC Microbiology 11(216) 2011

San Francisco, EE.UU.

La realización de pruebas de tipificación ampliada del genoma podría resultar una estrategia adecuada para la caracterización de *Histoplasma capsulatum*.

*Histoplasma capsulatum* es un hongo patógeno que puede provocar morbilidad significativa, incluso en sujetos inmunocompetentes. Mientras que su forma saprofita se describe como micelios filamentosos que crecen en el suelo de las regiones endémicas, *Histoplasma capsulatum* actúa como levadura patogénica que ingresa al hospedero por vía inhalatoria. En condiciones de laboratorio, el cambio de temperatura interviene como estímulo suficiente para definir el patrón de creci-

\* 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.php/lmr](http://www.siic.salud.com/lmr/listamrev.php/lmr)



miento en forma de micelio (temperatura ambiente) o de levadura (a 37 °C). La investigación acerca de la biología y la patogenia vinculadas con *Histoplasma capsulatum* ha dado lugar a la secuenciación de distintas cepas del hongo, con la posibilidad de efectuar experiencias de matrices multigénicas (*microarray*), mutagénesis por inserción y análisis bioinformáticos. Sin embargo, se reconocen limitaciones para este abordaje, dada la estructura de los genes de este microorganismo y la escasa cantidad de transcritos conocidos para predecir algoritmos génicos. En otros sistemas en los cuales la disponibilidad de genes resulta también reducida, las pruebas de matriz multigénica del genoma completo se han considerado un recurso confiable para la observación directa del transcriptoma.

En el presente análisis, los autores se propusieron la generación de modelos de matriz multigénica de *Histoplasma capsulatum* al abarcar las regiones no repetitivas del genoma de la cepa G217B, con hibridación de estas secuencias con un conjunto de cadenas de ADN complementario obtenido de formas levaduriformes del hongo en medios de cultivo. Aunque los intrones del genoma de *Histoplasma capsulatum* son lo suficientemente pequeños para la detección de transcritos completos, se los ha definido como irregulares, lo cual podría desencadenar dificultades para su reconocimiento apropiado. Debido a la selección de secuencias de ARN mensajeros de *Histoplasma capsulatum* procedentes de distintas condiciones de desarrollo (fase de crecimiento, estrés oxidativo, crecimiento con mínimos medios, *shock* térmico), los autores consideran que la posibilidad de sesgos se redujo de modo relevante. Las cadenas de ARN mensajero obtenidas se emplearon para la generación de ADN complementario y marcado, el cual fue luego sometido a hibridación con 93 modelos de matriz multigénica. Mediante esta experiencia, fue posible definir 6 172 regiones del genoma micótico con capacidad de transcripción activa. De acuerdo con los investigadores, el 22% de los genes reconocidos presentaban la posibilidad de transcripción antisentido. Además, este recurso diagnóstico permitió el reconocimiento de 264 genes que no habían sido previstos en las estimaciones originales.

Mediante la aplicación de esta metodología, los investigadores confirmaron el transcriptoma de *Histoplasma capsulatum* con distintas evaluaciones de matriz multigénica. La combinación de estos resultados con el perfil de expresión de los genes y la homología de secuencias se asoció con un elevado nivel de confiabilidad. Asimismo, se destaca la incorporación de los nuevos 264 transcritos a los modelos de oligoexpresión, con incremento asociado de la sensibilidad del método.

## Posible asociación entre la degeneración lobular frontotemporal y la bipolaridad

Journal of Alzheimer's Disease (JAD)  
27(4):791-797, Ene 2011



Milán, Italia

La atrofia de los lóbulos frontal y temporal se denomina degeneración lobular frontotemporal (DLFT) y es la segunda causa más frecuente de demencia. Según la región más afectada, puede generar demencia frontotemporal variante conductual (DFTc), demencia semántica o afasia progresiva no fluente.

La agrupación familiar de casos de DLFT es frecuente. Según lo estimado, del 25% al 40% de los casos de DLFT son familiares y el 13.4% se hereda en forma autonómica dominante. Los genes involucrados con mayor frecuencia en la transmisión autosómica dominante de la DLFT se encuentran ubicados en el *loci* 17q21 y codifican para la proteína tau asociada con los microtúbulos (MAPT [*microtubule-associated protein tau*]) y para la progranulina (GRN). Mientras que la primera está involucrada en la estabilización microtubular, la segunda es un factor de regulación del crecimiento. Hasta el momento se detectaron cerca de 40 mutaciones patogénicas de la MAPT. Como resultado de estas se afecta la fosforilación de la proteína tau y la estabilidad de los microtúbulos, el ensamble alternativo y el índice 3R/4R de las isoformas de la proteína tau. Asimismo, aumenta la fracción citoplasmática de la proteína, lo cual favorece su agregación. La cantidad de mutaciones patogénicas de la GRN detectadas hasta el momento asciende a 70. Estas mutaciones son responsables del 10% del total de casos y del 23% de los casos familiares de DLFT. En este caso, la afección de la expresión de la GRN se traduce en neurodegeneración.

El tejido cerebral de los pacientes con DLFT se caracteriza por la presencia de inclusiones positivas o negativas para la proteína tau. El primer caso se corresponde con las denominadas taupatías, tiene lugar en el 40% de los pacientes con DLFT, se asocia con la mutación de la MAPT y es generado por el depósito de agregados de proteína tau fosforilada. En cambio, las lesiones características de los pacientes con DLFT negativa para la detección de la pro-

teína tau son las inclusiones de ubiquitina, cuyo componente principal es la proteína TAR fijadora de ADN-43 (TDP-43). En este caso tiene lugar la mutación de la GRN. Durante los últimos años, se detectaron casos atípicos de DLFT desde el punto de vista neuropatológico. La heterogeneidad neuropatológica se traduce en la heterogeneidad clínica de los cuadros que integran el espectro de la DLFT.

El objetivo del presente estudio fue describir 2 casos de DLFT aparentemente esporádicos asociados con la mutación del gen que codifica para la GRN, ambos vinculados con el antecedente de trastornos del espectro bipolar.

Se evaluaron 35 pacientes con DLFT atendidos en el *Department of Clinical Neurosciences* del *San Raffaele Scientific Institute* ubicado en Milán, Italia. En total, 18, 12 y 5 pacientes presentaban DFTc, afasia progresiva primaria y demencia semántica, respectivamente. Los pacientes fueron evaluados mediante entrevista clínica estructurada, examen neurológico completo y neuroimágenes. También, se llevó a cabo un análisis con el fin de evaluar el gen que codifica la GRN por secuenciación directa mediante el empleo de cebadores específicos.

Dos de los 35 pacientes evaluados presentaron la mutación g.11019\_11022delCACT, conocida como Thr272fs. Esta mutación ya se había descrito en la población italiana. Ambos pacientes eran originarios del norte de Italia.

El paciente 1 comenzó con trastornos conductuales leves a los 57 años, momento en el cual transcurría un nivel elevado de estrés. La apatía y la falta de motivación resultaron en aislamiento social y se asociaron con comportamientos extravagantes. Luego de 8 meses de evolución y debido a la modificación de su estado anímico, el paciente fue derivado a un neurólogo, que le indicó tratamiento con 60 mg/día de duloxetina, sin resultados favorables. El paciente presentó impulsividad, imprudencia y agresividad asociados con insomnio, hiperactividad motora y trastornos de concentración; debió ser hospitalizado. Según refirió su hermano, aparentemente sano, el paciente no tenía hijos y sus padres no presentaban antecedentes neurológicos. La evaluación cognitiva y neurológica del paciente arrojó resultados normales. No obstante, la aplicación del *Trail Making Test* y de la prueba *Attentional Matrices* indicó disfunción ejecutiva. El *Rey Auditory Verbal Learning Test* y la prueba *Rey-Osterrieth Complex Figure* indicaron trastornos mnésicos leves. La aplicación del *Neuropsychiatric Inventory* y del *Frontal Behavioral Inventory* indicó agresividad, apatía, iteración y trastornos del sueño. Las neuroimágenes mostraron atrofia córtico subcortical grave con predominio temporoparietal y frontal derecho. El paciente recibió el diagnóstico de DFTc, fue tratado con 3 mg/día de risperidona y se interrumpieron los antidepresivos. El tratamiento resultó en la mejoría conductual y la



## Conceptos y cifras

### Retinopatía diabética

La duración de la diabetes, los niveles de la hemoglobina glucosilada, la presión arterial sistólica, el sexo masculino y la albuminuria predicen el riesgo de aparición de la retinopatía diabética [*Journal of Diabetes and its Complications* 25(5):292-297].

### Hepatitis C crónica

Aproximadamente, el 3% de la población mundial padece hepatitis C crónica, y cerca del 25% de estos sujetos llegará a sufrir cirrosis que, a su vez, puede producir insuficiencia hepática terminal o carcinoma hepatocelular [*Gastroenterology* 140(7):1990-1999].

### Aspirina

La aspirina, por su actividad antiagregante plaquetaria, constituye el tratamiento estándar para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. Tiene un efecto protector para la mayoría de los pacientes con riesgo aumentado de episodios vasculares oclusivos, como el infarto de miocardio [*BMJ* 343:d4094].

### Osteoporosis

Mientras que la osteoporosis se define como primaria cuando se asocia con la edad y no se reconocen causas subyacentes, se la identifica como secundaria cuando se vincula con enfermedades o con el uso de fármacos [*Osteoporosis International* 22(6):1845-1853].

### Preeclampsia

La preeclampsia se caracteriza por la aparición de hipertensión gestacional y proteinuria de reciente comienzo durante la segunda mitad del embarazo. Puede producir complicaciones maternas graves. Además, es responsable de hasta el 15% de los partos pretérmino y produce alta morbilidad y mortalidad infantil y materna [*Diabetes Care* 34(8):1683-1688].

### Hipotiroidismo

Un estudio reciente en el ámbito de la asistencia primaria reveló que a pesar de los controles regulares y de los ajustes de la dosis de la levotiroxina, el 37.2% de los enfermos es tratado en forma excesiva (19.8%, niveles bajos de tirotrófina) o insuficiente (17.4%, niveles altos de tirotrófina) [*QJM* 104(5):395-401].

### Insuficiencia renal crónica

La prevalencia de fracturas en pacientes con insuficiencia renal crónica es superior a la de la población general, y tiene profundos efectos sobre la morbilidad y la mortalidad de estas personas. Para el momento en que los pacientes con insuficiencia renal crónica comienzan a realizarse diálisis, hasta el 50% de ellos han tenido una fractura [*Osteoporosis International* 23(4):1199-1212].

evaluación de seguimiento realizada a los 6 meses indicó conducta perseverante y ritualística y predilección por los alimentos dulces. Desde el punto de vista psiquiátrico, antes de recibir el diagnóstico de DLFT, el paciente tenía una personalidad introvertida, malhumorada y extravagante, acompañada por cambios bruscos en el estado de ánimo. Era una persona solitaria, y por momentos agresiva e intolerante, y había practicado deportes de riesgo. Si bien nunca había recibido atención psiquiátrica, su desregulación emocional coincidía con un trastorno del espectro bipolar.

El paciente 2 tuvo un trastorno del lenguaje de un año de evolución. Sus padres habían fallecido a edad avanzada y su hermana era epiléptica. En el examen clínico, el paciente presentaba disminución de la fluidez verbal, errores fonológicos y perseveraciones verbales, entre otros trastornos del lenguaje. La evaluación neuropsicológica indicó la afeción de la capacidad para nombrar cosas, un déficit de comprensión y producción del lenguaje, reiteración, apraxia ideomotora y bucofacial leve y errores fonológicos. Dada la autosuficiencia del paciente, el diagnóstico que recibió fue afasia progresiva primaria no fluente/agramática. La evaluación neurológica permitió apreciar la presencia de reflejos de prensión y bilateral palmomental. La resonancia magnética mostró atrofia cerebral con predominio frontotemporal izquierdo y perisilviana. Luego de 8 meses de evolución, el paciente había perdido notoriamente el habla espontánea y presentaba ecolalia, estereotipias y perseveraciones verbales, acompañadas por una disminución de la autosuficiencia. Al transcurrir dos años desde la internación, su cuadro era prácticamente de anartria. La entrevista a los familiares del paciente permitió conocer el antecedente de hipomanía disfórica caracterizada por síntomas como hiperproductividad laboral, impulsividad, irritabilidad, fuga de ideas y juicio desviado, asociado con disfunción laboral y social. Luego, el paciente presentó depresión grave, fue internado y recibió el diagnóstico de trastorno bipolar tipo II. El tratamiento con litio y antidepresivos tuvo resultados positivos, aunque antes de recibir el diagnóstico de DLFT, el paciente presentó una recaída depresiva.

En el presente estudio, se describieron 2 casos clínicos correspondientes a pacientes portadores de la mutación g.11019\_11022delCACT del gen que codifica para la GRN. Las diferencias entre ambos cuadros clínicos permiten confirmar la heterogeneidad asociada con la mutación de dicho gen. La mutación g.11019\_11022delCACT se había descrito en estudios anteriores realizados por Borroni y col. en pacientes italianos. Es posible que las mutaciones encontradas en el presente estudio y en el ensayo adicional mencionado tengan un origen en común, aunque no es posible obtener conclusiones definitivas al respecto. Los pacientes descritos en este estudio

mostraban antecedentes de trastornos del espectro bipolar. Hasta el momento no se informó la asociación entre las mutaciones del gen que codifica para la GRN y el trastorno bipolar. En cambio, estas mutaciones se asociaron con la esquizofrenia. No obstante, se informó la asociación entre la DFTc de inicio temprano, el antecedente de esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo o el trastorno bipolar y la presencia de inclusiones tau-negativas y ubiquitina-positivas. Los autores sugieren que los antecedentes psiquiátricos de los pacientes pueden corresponderse con una fase preclínica del síndrome de DLFT.

La mutación g.11019\_11022delCACT se asocia con un nivel elevado de variabilidad fenotípica. Esto también tiene lugar al considerar otras mutaciones del gen que codifica para la GRN. No obstante, la información sobre los antecedentes premórbidos de los pacientes que presentan dichas mutaciones es limitada. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar la asociación entre la mutación g.11019\_11022delCACT y los trastornos del espectro bipolar.

La mutación g.11019\_11022delCACT del gen que codifica para la GRN es frecuente en la población del norte de Italia. Los pacientes provenientes de esta región, que presentan indicios de DLFT, en especial aquellos con antecedentes psiquiátricos positivos, deberían ser evaluados con el fin de detectar la mutación mencionada.

Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/127432

## Observan alteraciones en la estructura y la función de los ganglios basales en los pacientes con migraña

Molecular Pain 7(71) Sep 2011



Boston, EE.UU.

Los ganglios basales parecen desempeñar un papel relevante en la fisiopatología de los eventos de migraña, según se describe en modelos de aplicación de estudios por resonancia magnética funcional (RMNF).

La migraña es una afeción de elevada prevalencia, que se define por la presencia de entre uno y catorce eventos mensuales de cefalea de 4 a 72 horas de duración (migraña episódica). La aparición de un número mayor de episodios se denomina "mi-

graña crónica". En estudios por imágenes, se han identificado numerosos cambios en la función cerebral en el contexto de las crisis de migraña; entre estas alteraciones se citan el incremento de la excitabilidad cortical, el aumento del volumen de la materia gris en ciertas áreas con disminución acompañante en otras regiones, una elevación del flujo sanguíneo cerebral y las anomalías en los sistemas de modulación del dolor. Se advierte que los ganglios basales constituyen un área cerebral involucrada en la integración de la información cortical y talámica, con especial énfasis en los tres dominios del procesamiento del dolor (sensorial, emocional-cognitivo y endógeno). En coincidencia, se han observado cambios en la activación de los ganglios basales en los individuos con migraña.

En este ensayo se presentan los resultados del análisis comparativo de los parámetros de la morfología cerebral obtenidos con RMNF de los individuos con migraña episódica o migraña crónica, definida como la presencia de más de 14 episodios mensuales de esta afección. Ambos grupos se caracterizaban por una distribución similar por sexo, edad, tiempo de evolución de la enfermedad y uso de medicamentos. Según verificaron los autores, los individuos con mayor frecuencia de crisis de migraña se caracterizaron por una respuesta significativamente menor al dolor a nivel del núcleo caudado, el putamen y el globo pálido. Sin embargo, en estos pacientes se reconoció un aumento paradójico del volumen de la sustancia gris en el núcleo caudado. Esta probable participación de los ganglios basales en la patogenia de la migraña motivó la realización de estudios de conectividad funcional, dado que estas estructuras reciben múltiples aferencias del hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal. Según los investigadores, se reconocieron diferencias entre los grupos en la conectividad de los ganglios basales. La migraña parece asociarse con hiperexcitabilidad cortical, como probable consecuencia de un incremento de los sistemas excitatorios o bien de una disminución de los sistemas inhibitorios. Estas alteraciones podrían explicar el aumento del volumen del núcleo caudado. De todos modos, el diseño transversal del estudio no permitió definir una relación causal. También, se advierte que los individuos con crisis más frecuentes de migraña se caracterizaban por un mayor uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) y de triptanes. Si bien los AINE no se asocian con cambios en las respuestas cerebrales en la RMNF, se debate acerca de los efectos directos de los triptanes sobre el sistema nervioso, dado que atraviesan la barrera hematoencefálica y algunos de sus efectos adversos se relacionan con la actividad de los ganglios basales (disonía, acatisia). Por lo tanto, se propone la realización de estudios controlados con placebo para corroborar los hallazgos del presente análisis.

De este modo, los pacientes con migraña presentan alteraciones significativas en la estructura y la función de los ganglios basales, que podrían atribuirse a los eventos repetidos de dolor, a la acción de los triptanes o a ambos elementos. Se postula que estas anomalías podrían constituir indicadores de la tendencia a la cronicación de la enfermedad.

Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/insici.php/128473

## Los trombolíticos son una estrategia eficaz y rentable para el tratamiento del empiema en pediatría

Pediatric Reports 3(4):29-29, Nov 2011



Turquía

La administración de fibrinolíticos en el espacio pleural parece un abordaje terapéutico eficaz para evitar las cirugías en el tratamiento del empiema en pacientes pediátricos.

Se estima que la neumonía bacteriana se complica con derrame pleural en alrededor del 20% al 91% de los niños afectados. En el contexto de un tratamiento antibiótico adecuado, la mayoría de estas complicaciones se resuelve de forma espontánea. Sin embargo, la terapia inapropiada se asocia con depósitos pleurales de fibrina y acumulación de productos bacterianos y leucocitarios, con la generación de un derrame paraneumónico complicado.

Se reconocen tres estadios para la aparición de un empiema, que comprenden una fase exudativa, una etapa fibrinopurulenta y el empiema organizado. Las alternativas de tratamiento incluyen la toracocentesis terapéutica, la evacuación por toracostomía, los fibrinolíticos intrapleurales, la decorticación por toracoscopia y el drenaje a cielo abierto. Así, el empiema pediátrico constituye aún una causa relevante de morbimortalidad, a pesar del uso de antibióticos y de los progresos en los métodos de diagnóstico por imágenes. No obstante, no se dispone de estudios comparativos entre el desbridamiento por toracoscopia y la terapia con fibrinolíticos locales.

En el presente ensayo, los investigadores presentan una comparación de diseño

prospectivo, en la cual se evaluó la eficacia de ambas estrategias en pacientes pediátricos con empiema estadio II (n = 23) y III (n = 31). El 80% de los participantes eran niños de bajo nivel socioeconómico, con una media de duración de los síntomas de 7.9 días y dificultades en la capacidad de traslado hasta el hospital. En el 76.3% de los casos no se había administrado tratamiento antes de la internación, mientras que en el resto de la cohorte se habían utilizado antibióticos de modo irregular. Se efectuaron técnicas de diagnóstico por imágenes y se confirmó el diagnóstico por toracocentesis. Se definió como empiema a los pacientes con un pH local menor a 7.2, una glucosa inferior a 60 mg/dl, niveles locales de proteínas superiores a 3 g/dl, una concentración de lactato deshidrogenasa mayor a 1 000 UI/l, presencia de bacterias o un recuento leucocitario superior a 5 000 elementos/ $\mu$ l. Se indicó en todos los niños un esquema de antibióticos intravenosos con ampicilina-sulbactam y cefotaxime, que fue modificado de forma individual en función de los resultados de los estudios microbiológicos.

Los participantes se dividieron de modo aleatorio en 2 cohortes de 27 enfermos para ser tratados, ya sea mediante desbridamiento quirúrgico con toracoscopia asistida por vídeo (VATS) o para la administración de estreptoquinasa intrapleural (250 000 UI diluidas en 70 a 120 ml de solución fisiológica, indicadas en forma diaria durante una media de 4.45 días).

Se verificó que la duración del tubo pleural y del período de internación fue significativamente menor en los pacientes tratados con VATS. Sin embargo, la expansión pulmonar completa se logró en una proporción similar de integrantes de ambos grupos, sin diferencias significativas entre los dos tratamientos. Del mismo modo, no se distinguieron diferencias en la evolución de los dos grupos en términos de la necesidad de analgésicos, la oxigenoterapia posterior al procedimiento y los parámetros funcionales respiratorios.

Se destaca que los costos totales fueron significativamente menores en los niños medicados con estreptoquinasa intrapleural en comparación con aquellos tratados con VATS. La tasa global de complicaciones se estimó en 12.96% y no se informaron casos de mortalidad.

De esta manera, tanto la evacuación guiada por VATS como el tratamiento con aplicación local de fibrinolíticos se asociaron con niveles comparables de eficacia. Dado el reducido costo de la terapia intrapleural con estreptoquinasa, se señala que esta estrategia terapéutica puede considerarse como una alternativa confiable para disminuir la necesidad de procedimientos quirúrgicos en niños con empiemas complicados.

Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/insici.php/128857

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)

### **Marcapasos en pacientes chagásicos y con enfermedad coronaria**

*Sr. Editor:*

Tengo el agrado de enviarle mis comentarios en referencia al artículo *Comparan el uso de marcapasos definitivo en pacientes con cardiopatía chagásica y con enfermedad coronaria*.<sup>1</sup> El trabajo compara la indicación, colocación y evolución de 66 pacientes con serología positiva para Chagas y de 66 pacientes portadores de cardiopatía isquémica que recibieron el implante de un marcapasos definitivo. Se excluyeron en ambos grupos pacientes pediátricos y los que recibieron el implante de un cardiodesfibrilador, resincronizador, o ambos. El tiempo de seguimiento para ambos grupos, con una media de 33 meses, si bien es corto, resulta de valor clínico; además, los autores refieren que no hubo defunciones en ninguno de los grupos y que hubo que reemplazar 12 marcapasos unicamerales en el grupo de miocardiopatía chagásica y 5 en el grupo de miocardiopatía idiopática (por síndrome de marcapasos).

La enfermedad del nódulo sinusal es frecuente en los pacientes chagásicos; en nuestra experiencia, está presente en un 30% de los pacientes y algunos autores refieren que se comprueba en hasta un 45% de los casos. Lo más llamativo es que en este trabajo, los autores señalan que el 70% de los pacientes portadores de serología reactiva para Chagas tuvieron indicación de marcapasos por enfermedad del nódulo sinusal y 30% por otras causas como bloqueo AV y otros trastornos de la conducción. Aun así, si el 70% de los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía chagásica tuvieron enfermedad del nódulo sinusal demostrada por Holter u otros estudios complementarios, creo que la mayoría de las indicaciones de marcapasos serían por la asociación de ésta con bloqueos AV, con bloqueos infrahisianos, etc. y sólo un 30% por enfermedad del nódulo sinusal como única causa de la indicación.

**Enrique Arias**

Médico Cardiólogo  
Santa Fe, Argentina

1. Salud i Ciencia 19(1):26-8, mayo 2012

### **Infección ectópica por *Tunga spp***

*Sr. Editor:*

He leído con interés el trabajo titulado *Un caso de infección ectópica provocado por la pulga *Tunga spp* en Perú* publicado en la Red Científica Iberoamericana de [siicsalud](http://www.siicsalud.com). La tungiasis es la infestación cutánea provocada por la pulga hembra de la especie *Tunga spp*; por lo general compromete la parte distal de las extremidades inferiores, principalmente los pies, y con menor frecuencia, otras áreas del cuerpo. Invade la epidermis y produce lesiones pruriginosas características. Se distribuye, particularmen-

te en zonas pobres, de clima templado y área tropicales, como África, India, Centroamérica y Sudamérica. Los parásitos adultos viven en el ambiente (arena); la hembra fecundada penetra a través de la epidermis y el tejido celular subcutáneo del hospedero hasta encontrar sangre para alimentarse. La cabeza permanece en el interior del tejido, quedando expuesto el pigidio hacia fuera para la respiración. Durante siete a diez días expulsa entre 150 y 200 huevos, y posteriormente muere.

El principal factor de riesgo es caminar descalzo o tener gran parte de la piel expuesta sin la protección que brinda la vestimenta. La lesión característica es una pápula de 1 a 2 mm, asintomática al inicio y que luego se vuelve dolorosa y pruriginosa, con un punto central negruzco que corresponde al segmento posterior del abdomen.

La enfermedad es autolimitada, ya que el parásito muere a la tercera semana de la infestación. Las complicaciones son la impetiginización y la ulceración de las lesiones. El tratamiento de elección es la remoción del parásito por curetaje o quirúrgica. Posteriormente, en el área de la lesión se deben aplicar antibióticos tópicos (mupirocina al 2%). En caso de lesiones diseminadas puede emplearse tiabendazol por vía oral, en dosis de 25 a 50 mg/kg/día durante 5 a 10 días, o ivermectina 200 mg/kg.

**Marcelo Gabriel Medina**

Dermatólogo, Infectólogo, Especialista en Salud Pública Magister en Ciencias Médicas Tropicales Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste

Corrientes, Argentina

1. [www.siicsalud.com/acise\\_viaje/ensiicas.php?id=119881](http://www.siicsalud.com/acise_viaje/ensiicas.php?id=119881)

### **Programa ACisE**

*Sr. Director del Programa:*

El Hospital de Endocrinología y Metabolismo Dr. Arturo Oñativia de Salta, Argentina, es un hospital de autogestión en el campo de muchas especialidades, en particular en las áreas endocrinológica y nutricional. Es una institución referente de las enfermedades tiroideas en la región. Realiza actividad asistencial y de prevención primaria respecto de las enfermedades metabólicas no transmisibles, y también prevención secundaria sobre las complicaciones de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus. También efectúa actividades de promoción de hábitos saludables extramuro y ha desarrollado con especial énfasis el tratamiento de la obesidad, como enfermedad del nuevo siglo, atendiendo su recuperación por tratamientos convencionales y por medio de la cirugía bariátrica. Cuenta con Servicios de Nefrología y Hemodiálisis, de Genética y de Medicina Nuclear, únicos de tipo público en la provincia de Salta.

En cuanto a la actividad académica, de formación y de capacitación continua, se cuenta con la Residencia Posbásica de En-

docrinología y Nutrición, creada en 2010. El poder recibir apoyo bibliográfico de calidad, como lo es participar de una red como ACisE, gratuita, destinada a profesionales en formación, permite acceder a trabajos de investigación calificados en formato digital e impresa. Esta oportunidad, junto a otras herramientas que puede brindarnos la globalización del conocimiento, nos reconforta especialmente en momentos en que a muchos profesionales les resulta difícil a veces acceder materialmente a la capacitación presencial en otros centros de referencia, y permite fructificar los resultados al compartir otras experiencias.

**Ana Cecilia Fernández de Ullivarri**

Presidente de la Comisión de Docencia e Investigación

Investigación

Jefa del Programa de Recursos Humanos

**Marcelo Nallar Dera**

Gerente General

Hospital Dr. Arturo Oñativia

Salta, Argentina

### **Probióticos e inmunotolerancia**

*Sr. Editor:*

El estudio *Papel de los Probióticos en el Desarrollo de la Inmunotolerancia*<sup>1</sup> destaca el efecto beneficioso de los probióticos y su íntima relación con el sistema inmunitario del hospedero. El reconocimiento de la interacción benéfica entre la flora intestinal y el sistema inmunitario del hospedero es actualmente objeto de numerosos trabajos de investigación. Sabemos que la flora gastrointestinal normal desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial y en la respuesta inmune de las mucosas, estimulando la proliferación y la diferenciación de las células epiteliales y evitando la colonización por enteropatógenos. En este sentido, los microorganismos probióticos desempeñan una función primordial. Se les adjudica un papel importante en la prevención de enfermedades infecciosas de origen gastrointestinal, tanto bacterianas como virales, así como su participación en mecanismos inmunomoduladores, incrementando la inmunidad innata, estimulando la actividad de las células *natural killer*, activando la síntesis de ciertas citoquinas, desencadenando efectos antitumorales e induciendo la apoptosis celular. Por todo lo expuesto, es fundamental incentivar las investigaciones sobre los beneficios terapéuticos y profilácticos de los probióticos en la práctica clínica.

**Viviana Randazzo**

Bacterióloga y Especialista en Microbiología

Docente, Universidad Nacional del Sur

Bahía Blanca, Argentina

**Sixto Raúl Costamagna**

Presidente

Asociación Parasitológica Argentina,

Buenos Aires, Argentina

1. Medicina para y por Residentes 2(3):22, diciembre 2011.

## Instrucciones para los autores

### 1. Extensión

#### Artículos Originales y Revisiones

Presente su artículo en dos versiones u opte por una sola versión (\*):

1) Versión larga que será publicada en [www.sicisalud.com/](http://www.sicisalud.com/) (ISSN 1667-9008).

El límite de extensión del texto será de 5 000 palabras.

2) Versión breve que será editada en las colecciones impresas de SIIC: *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos* o las que correspondan.

La extensión de la segunda versión será de 2 500 a 3 000 palabras.

Incluya el número total de palabras que contiene su trabajo al comienzo del cuerpo del texto.

Si desea adjudicarle una mayor extensión a su artículo porque evalúa que el tema lo amerita, por favor, solicítelo por correo electrónico.

Tanto para los Artículos Originales como para las Revisiones, el resumen, las palabras clave, las tablas y las referencias bibliográficas no están incluidos dentro de los límites de extensión.

**(\* Si opta por escribir una sola versión no deberá superar las 3 000 palabras.**

### 2. Idioma

El trabajo estará escrito en español.

### 3. Autores

Incluya los datos completos del autor principal y su título académico, así como la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente. De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos.

Pueden incluirse hasta seis autores.

### 4. Carta de presentación

Los artículos deberán enviarse con una carta de presentación firmada por los autores. Las cartas deberán dirigirse a: Prof. Rosa María Hermitte

Directora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)

*Sociedad Iberoamericana de Información Científica*

### 5. Resumen

El artículo se acompañará con un resumen escrito en español de alrededor de 200 palabras. Tenga en cuenta que la longitud del resumen es de especial valor para los editores y usuarios de literatura virtual.

*Abstract*. Traduzca el resumen y el título del trabajo al idioma inglés. Esto permitirá difundir su trabajo entre todos aquellos profesionales que no leen español ni portugués e ingresan diariamente a nuestro sitio.

**Si no está seguro de su traducción hágala revisar por un experto en lengua inglesa.**

**SIIC cuenta con servicio de traducción, que se pone a disposición de aquellos autores que lo requieren.**

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) adhiere a los tratados internacionales de aceptación de manuscritos y, como regla, está indicado el envío del *abstract* por parte del autor. Por otra parte, la publicación de una versión en inglés del resumen de su trabajo le permitirá que éste sea indizado en ese idioma por las bases de datos que catalogan Salud(i)Ciencia, lo cual le traerá aparejada una mayor difusión en el mundo angloparlante.

**6. Título abreviado para cabeza de página (Opcativo)**  
Mencione el tema principal que aborda su artículo en no más de 10 palabras.

### 7. Especialidades

Mencione la especialidad principal y las especialidades relacionadas con su artículo.

### 8. Esencia

Redacte, en no más de tres líneas, una esencia o conclusión resumida de su trabajo.

### 9. Palabras clave y siglas

Incluya hasta cinco palabras clave de su trabajo, en español o portugués e inglés, para facilitar su posterior clasificación. Estas palabras clave deben presentarse de acuerdo con *Descritores de Ciências da Saúde* (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH).

No se admiten siglas en el título y, en lo posible, deben evitarse en el resumen. En el texto se utilizará la menor cantidad de siglas posible. La definición completa de la sigla deberá anteponerse a su primer uso en el texto, con la excepción de las unidades de medida estándar.

Lista Alfabética de Siglas. Si las siglas son poco usuales o novedosas deberá incluir una lista alfabética y su respectiva definición.

### 10. Citas bibliográficas

Las referencias deben enumerarse en forma consecutiva de acuerdo con la cita en el texto y citadas como superíndices. Las referencias deben ser citadas todas al final del artículo según el estilo *Vancouver*.

1- Orden. Tipo de referencia: autores, título del artículo, abreviatura del título de la publicación, año, volumen, páginas.

2- Los apellidos y las iniciales de los autores irán completos. Incluya todos si son seis autores. Si son más de seis, incluya tres autores seguidos por la abreviatura "y col. ...".

3- Las abreviaturas de las revistas médicas deben escribirse de acuerdo con el *Index Medicus* ([www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)) y las normas de *Vancouver*.

4- Trabajos no publicados, trabajos en preparación y comunicaciones personales no deben ser usados como referencias pero pueden mencionarse en el texto.

5- Pueden utilizarse artículos en prensa, artículos edita-

dos en libros y resúmenes presentados en congresos.

Si las referencias conectan a un sitio web, SIIC puede incluir un hipervínculo (*link*), siempre y cuando el autor tenga la autorización correspondiente.

### 11. Análisis estadístico

Al describir los análisis estadísticos efectuados, los autores deberán informar claramente cuáles métodos se usaron para evaluar datos específicos. Cuando los datos se presenten en forma de tabla, las pruebas estadísticas usadas para evaluar los datos deberán indicarse con una nota al pie para cada prueba usada. Especifique cuáles programas estadísticos usó.

### 12. Drogas

Identifique por su nombre genérico las drogas y compuestos químicos, naturales o sintéticos, utilizados. Evite la mención de marcas y nombres comerciales. Redacte esta terminología de acuerdo con *Descritores de Ciências da Saúde* (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH).

### 13. Ilustraciones, figuras y tablas

Puede incluir hasta dos tablas y hasta cuatro figuras o ilustraciones en color o blanco y negro.

*Epígrafes de las figuras y tablas*: Enumere los epígrafes de las figuras y tablas y colóquelos al final del texto.

Facilite todo tipo de información que permita la interpretación clara de las figuras.

El autor solicitará personalmente la debida autorización para utilizar figuras, tablas o datos previamente publicados en otra fuente.

Envíe las ilustraciones, tablas y figuras en documentos separados del que contiene el texto.

**Costo de reproducción a color de ilustraciones, figuras o tablas.**

Quedará a cargo del autor el costo de publicación de las ilustraciones, figuras o tablas a color tanto para la reproducción *on-line* como impresa.

Por favor, contactécese con Soporte Editorial ([www.sicisalud.com/main/expertos\\_inquiétudes.php?idi=Cas](http://www.sicisalud.com/main/expertos_inquiétudes.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.sicisalud.com/inst-castellano/etica.htm](http://www.sicisalud.com/inst-castellano/etica.htm) Cuando se informe sobre experimentos realizados en seres humanos, los autores deben indicar si estos procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo 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.sicisalud.com/inst-castellano/etica.htm](http://www.sicisalud.com/inst-castellano/etica.htm)

### 16. Reconocimiento

Antes de las referencias puede incluir, si lo desea, un agradecimiento hacia quienes patrocinaron o participaron en la preparación del trabajo.

### 17. Declaración de conflictos de interés

Declare si existen o no conflictos de interés, de acuerdo con las normas de estilo de *Vancouver* ("*Requisitos Uniformes de los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas*"; (<http://www.icmje.org/>)

Vea el **Formulario de la Declaración de Conflictos de Interés** en [www.sicisalud.com/inst-castellano/conflicto-deintereses.htm](http://www.sicisalud.com/inst-castellano/conflicto-deintereses.htm)

### 18. Formulario para la presentación del artículo

\* Para acceder al formulario ingrese a [www.sicisalud.com/formcas.doc](http://www.sicisalud.com/formcas.doc)

\* Abra lo, complete los campos que allí se mencionan y envíelo siguiendo las instrucciones

\* Recuerde citar correctamente los datos de otros trabajos de su autoría (título del trabajo, nombre completo de la publicación, año, volumen, páginas)

\* Mencione el nombre, dirección completa, correo electrónico, número de teléfono y fax del autor que recibirá la correspondencia relacionada con el artículo.

### 19. Fotografía personal

Envíenos su fotografía personal en un archivo adjunto, de la siguiente forma: digitalizada en 300 dpi ("*dots per inch*") en archivo JPG (foto.jpg), o en papel fotográfico, de 4 x 4 cm o mayor.

### 20. Software requerido para el texto y el material ilustrativo

\* Presente su artículo en formato Word.

\* Las tablas deberán confeccionarse en archivos Word o archivos Excel.

\* Presente las figuras, ilustraciones y fotografías en archivos con extensión jpg en 300 dpi o en papel fotográfico con buena definición o en ambos soportes.

\* Envíe las imágenes y diapositivas en 300 dpi de resolución, sin exceder los 15 cm de ancho, o en papel fotográfico con buena definición o en ambos. *Recuerde que si lo desea puede comprimir sus archivos mediante WinZIP u otro software apropiado.*

### 21. Envío por correo electrónico

Remita su colaboración completa en archivos adjuntos separados a: [expertos.sic@sicisalud.com](mailto:expertos.sic@sicisalud.com)

1. Carta de presentación.

2. Artículo completo. Versiones larga y corta. O una si optó por una única versión. (Punto 1).

3. Fotografía del autor principal.

4. Ilustraciones figuras o tablas. (Punto 13).

5. Recuerde completar paralelamente el Formulario para la presentación del artículo (Punto 18).

### 22. Envío postal del artículo (Opcativo)

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.sicisalud.com/inst-castellano/certificaciondeautor-h.htm](http://www.sicisalud.com/inst-castellano/certificaciondeautor-h.htm)

### 25. Notificación de Aceptación

Cuando el *Comité de Supervisión Científica* de SIIC acepta el artículo para su publicación, se le requerirá al autor el envío de la *Certificación de Autoría y la Cesión de Derechos*.

Vea el **Formulario de Certificación de Autoría y la Cesión de Derechos** en [www.sicisalud.com/inst-castellano/certificaciondeautor-h.htm](http://www.sicisalud.com/inst-castellano/certificaciondeautor-h.htm)

El material continúa los siguientes pasos del proceso editorial.

Los manuscritos que no cumplan con las presentes Instrucciones serán devueltos al autor para que los revise según se le indique. Cuando el proceso editorial está terminado y el artículo tiene programada su publicación en [www.sicisalud.com/](http://www.sicisalud.com/), el autor recibirá la comunicación pertinente.

El autor podrá usar su material en otras publicaciones, siempre y cuando:

\* Solicite permiso escrito de SIIC informando el destino de la nueva publicación.

\* SIIC sea mencionada como sitio original de publicación.

\* Y únicamente luego de su publicación en SIIC.

## 26. Publicación impresa de la versión corta (de 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. Veá 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.

Veá 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.siic@siicsalud.com](mailto:expertos.siic@siicsalud.com)) o por teléfono al 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## Instruções para os autores

### 1. Extensão

#### Artigos

Apresente seu artigo em duas versões:

1) A primeira versão será publicada em [www.siicsalud.com/](http://www.siicsalud.com/) (ISSN 1667-9008).

O limite de extensão do texto será de 5 000 palavras.

2) A segunda versão será editada nas coleções impressas de SIIC: Salud(i)Ciencia (ISSN 1667-8982), Trabajos 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 Continua (PEMC-SIIC)*

*Sociedad Iberoamericana de Información Científica*

### 5. Resumo

O artigo será acompanhado por um resumo escrito em espanhol ou português com cerca de 200 palavras. Leve em consideração que a longitude do resumo é de especial valor para os editores e usuários de literatura virtual.

Abstract. 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 requirem.

### 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.siic@siicsalud.com](mailto:expertos.siic@siicsalud.com), ou por telefone 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## Guidelines for authors

### 1. Extension

#### Original Articles and Reviews

Submit your paper in two versions of different length or choose to submit only one (\*):

1. Long version: to be published in SIIC's website [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com/) (ISSN 1667-9008). Long version manuscripts should not exceed 5,000 words.

2. Short version: to be published in the printed collections of SIIC - Journal Salud(i)Ciencia (ISSN 1667-8982), Trabajos Distinguidos, Temas Maestros, etc.).

Short version manuscripts length is of 1,500 to 3,000 words.

If you wish to write your article in more words than the limits proposed because you believe the subject deserves it, please, ask for a length extension authorization.

The length for both the long and short versions does NOT include the abstract, the key words, the tables and figures and the bibliography.

Provide a word count at the beginning of the text.

(\* If you prefer to write only one version, it must not exceed 3,000 words.

### 2. Language and style

The manuscript should be written in English. Manuscripts are then translated into Spanish by SIIC and edited both in Spanish and in English.

Authors who are unsure of proper English usage should have their manuscripts checked by someone proficiency in the English language.

Manuscripts might be rejected on the basis of poor English or lack of conformity to accepted standards of style.

If your native language is other than English you can include, if you wish, another version of your work in your native language. It would then be published in three languages.

### 3. Author/s

Include academic 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

*Directora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)*

*Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).*

### 5. Abstract

Articles should be accompanied by an abstract written in English.

The abstract should consist of one paragraph of about 200 words. Have in mind that the abstract is of particular value to editors and users of computer-based literature.

Provide a word count for the abstract.

If your native language is other than English you may include an abstract written in your vernacular language.

### 6. Running title (Optional)

Mention in no more than 10 words the main subject of your article.

### 7. Specialties (Optional)

Mention the main specialty and other specialties related to your manuscript.

### 8. Essence (Optional)

Provide, in no more than three lines, the essence or succinct conclusion of your article.

### 9. Key words and abbreviations

Provide up to 5 (five) key words under which the paper should be indexed. Key words should be written according to Medical Subject Headings (MeSH).

Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Alphabetical list of abbreviations. Authors should provide an alphabetical list of the non-standard abbreviations used and the term they stand for.

### 10. References


....

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.siic@siicsalud.com](mailto:expertos.siic@siicsalud.com) or call to telephone number (0054 11) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Habusa renteatritil 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.

 **4° Congreso Interdisciplinario de Salud de Bahía Blanca**  
Bahía Blanca, Argentina  
3 al 5 de septiembre de 2012  
lsegura@hmabb.gov.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12726005

 **58° Congreso Argentino de Radiología**  
Buenos Aires, Argentina  
6 al 8 de septiembre de 2012  
ale@sar.org.ar  
sar.org.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12626004

 **28° Congreso de Cirugía de Córdoba**  
Córdoba, Argentina  
12 al 15 de septiembre de 2012  
cirugia@grupobinomio.com.ar  
www.cirurgiacordoba.org.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12301014


 **82<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Thyroid Association**  
Quebec, Canadá  
19 al 23 de septiembre de 2012  
thyroid@thyroid.org  
www.thyroid.org  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12509008

 **National Scientific Congress 2012**  
Hobart, Australia  
29 de septiembre al 2 de octubre de 2012  
asa@asa.org.au  
www.asa.org.au  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12412009

 **V Jornadas Anuales de Investigación en Salud Pública**  
Resistencia, Argentina  
16 de octubre de 2012  
hpdocencia@yahoo.com.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12716003


 **VI Congreso Argentino de Parasitología y II Jornadas Bioquímicas del Sudoeste Bonaerense**  
Bahía Blanca, Argentina  
17 al 19 de octubre de 2012  
rcosta@uns.edu.ar  
www.apargentina.org.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12301018


 **Pan American Heart Failure Congress**  
Panamá, Panamá  
18 al 21 de octubre de 2012  
secretariat@pahfcongress.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11607021


 **XLIII Reunión Nacional Anual FASGO**  
Mendoza, Argentina  
24 al 26 de octubre de 2012  
fasgo@fasgo.org.ar  
www.fasgo.org.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12724007

 **1° Jornada Científica en Terapia Intensiva del Alto Valle**  
Neuquén, Argentina  
25 al 27 de octubre de 2012  
gerencia@cmic.com.ar  
cmic.com.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12301019

 **17<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI)**  
Lisboa, Portugal  
8 al 11 de noviembre de 2012  
cogi@congressmed.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12201122


 **7° Congreso Mundial sobre Prevención de Diabetes y sus Complicaciones**  
Madrid, España  
11 al 14 de noviembre de 2012  
scientificsecretariat@wcpd2012.com  
www.wcpd2012.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12329007

 **Primer Congreso Americano de Patología Genital**  
Alta Gracia, Argentina  
14 al 17 de noviembre de 2012  
gaetgi@gmail.com  
www.grupogapg.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12601004

 **XVI Congreso Latinoamericano de Pediatría, ALAPE 2012**  
Cartagena de Indias, Colombia  
14 al 18 de noviembre de 2012  
secretariat@congresosalape.org  
www.paragon-conventions.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11818000

 **XII Congreso Internacional de Ginecología Infanto Juvenil "Ayer y Hoy de la Ginecología Infanto Juvenil" 40 años de SAGIJ. 1972-2012**  
Buenos Aires, Argentina  
22 al 23 de noviembre de 2012  
sagij@sagij.org.ar  
www.sagij.org.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12716002

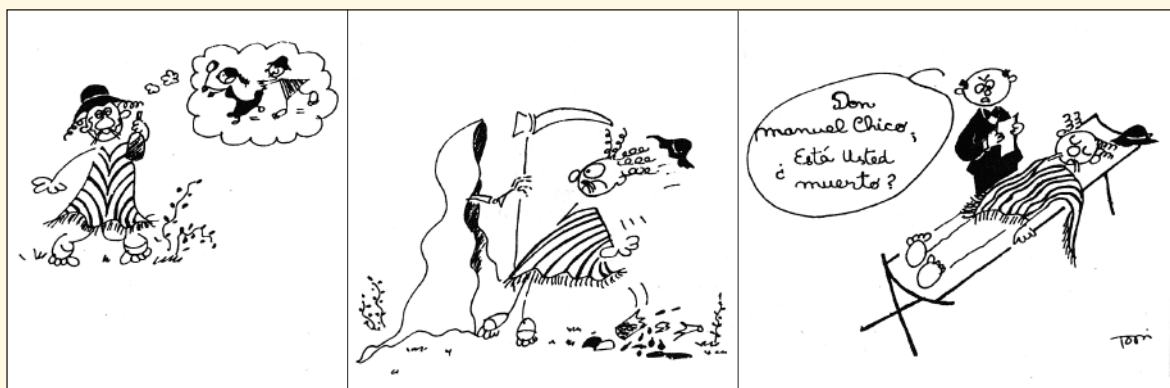
 **98<sup>th</sup> Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America (RSNA 2012)**  
Chicago, EE.UU.  
25 al 30 de noviembre de 2012  
reginfo@rsna.org  
www.rsna.org  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12621000

 **ISHA 2013**  
Sydney, Australia  
22 al 25 de enero de 2013  
asa@asa.org.au  
www.asa.org.au  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12412008

 **Kirurgian Maailmankongressi**  
Helsinki, Finlandia  
25 al 29 de agosto de 2013  
ari.leppaniemi@hus.fi  
www.kirurgiyhdistys.fi  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12405007

## Actas de defunción sui géneris

Por si alguien piensa que las actas de defunción no son más que formalidades burocráticas desprovistas de interés, le ofrecemos aquí dos ejemplos que se destacan por su singularidad. Los desconfiados pueden cotejar ambos textos con los manuscritos originales en los registros correspondientes. El primero de esos escritos nos habla de una práctica de rutina, de tinte casero, típica de un pequeño pueblo de los alrededores de Buenos Aires a mediados del siglo XIX. El segundo, más allá de su tono entre irónico y festivo, constituye una pequeña muestra de cierta actitud ideológica que afectó durante mucho tiempo a los países hispanohablantes.



### El muerto no responde

“Matanza, 24 de febrero de 1860.

“El infrascripto, Eusebio Rodríguez, alcalde, certifico que don Manuel Chico, que muerto lo tengo de cuerpo presente, tapao con un poncho pampa de al parecer rayuna le sorprendió la muerte al salir de un baile de don Rufino de Catalán, de la quebrada de doña Pepa, lugar muy conocido y de pública voz y fama en el pago. Interrogado el cadáver por tercera vez, y no habiendo el infrascripto obtenido respuesta categórica alguna, resuelve darle sepultura en el campo de los desaparecidos conforme cuadra a su circunstancia física de que certifico.

“Nota: Hago constar que el finado era muy amante a la bebida y muy dado a las galanterías amorosas, por cuyas circunstancias tenía una cicatriz de quemadura en la quijada producida por un cucharón de grasa caliente que le arrojó al rostro de la cara la hija de la parda Nicolasa, no se sabe por que zafaduría. VALÉ: Es copia fiel del original que obra en poder de la Intendencia Municipal de La Matanza, San Justo, Provincia de Buenos Aires: Libro 2, Folio 7, Año 1860.”

### Expiró la tiranía

Días después de acaecido el movimiento del 25 de mayo de 1810, el cura párroco de Soriano, en la Banda Oriental, presbítero Tomás Javier Gomensoro, asentaba en el Libro de Defunciones la siguiente partida:

“El día 25 de este mes de Mayo, expiró en esta Provincia del Río de la Plata la tiránica jurisdicción de los virreyes, la dominación déspota de la Península Española y el escandaloso influjo de todos los españoles. Se sancionó en la capital de Buenos Aires por el voto unánime de todas las corporaciones reunidas en Cabildo Abierto una Junta Superior independiente de la Península y de toda otra dominación extranjera bajo el solo nombre de don Fernando VII. “De este modo se sacudió el insoportable yugo de la más injusta y arbitraria dominación y se echaron los cimientos de una gloriosa independencia que colocará a las brillantes Provincias de la América del Sud en el rango de las naciones libres y les dará una representación nacional a la par de los más grandes y gloriosos imperios del globo.”

N. de R.: Poco después de redactar esta acta, Tomás Javier Gomensoro debió abandonar su parroquia. Posteriormente fue diputado por la Banda Oriental en el Congreso Nacional de 1825.