



Identificación de las especies de *Candida* en las infecciones sanguíneas

La identificación de las especies de Candida es importante ya que las especies no albicans son cada vez más numerosas y resistentes a los fármacos antimicóticos. El objetivo del estudio fue aislar e identificar diferentes especies de Candida asociadas con candidemia y analizar su patrón de susceptibilidad a los antimicóticos.

Veenu Gupta, Experta invitada, Ludhiana, India (pág. 719)

Artículos originales (pág. 719-733)

Revisiones (pág. 734-748)

Contrapuntos científicos (pág. 749-751)

Papelnet SIIC (pág. 752)

Casos clínicos (pág. 753-756)

Entre expertos (pág. 757-762)

Crónicas de autores (pág. 763-771)

Red Científica Iberoamericana (pág. 772-785)

Colegas informan (pág. 786-790)

Cartas a SIIC (pág. 792)

Salud al margen (pág. 796-798)

APAGUE
EL DOLOR **IRRUPTIVO**



y encienda un mejor escenario
para su paciente



FENTORA[®]

(fentanilo comprimidos de disolución bucal)

— **FENTORA[®] ES UNA NUEVA FORMULACIÓN DE OPIOIDES**
que ofrece una analgesia de rápido inicio para tratamiento del DI.¹

— **LAS PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE FENTORA[®]**
permiten alcanzar una eficacia clínica significativa, donde el comienzo
de acción coincide estrechamente con el inicio del episodio de DI.²

— **AMPLIO RANGO DE DOSIS**
para una fácil titulación y el control de DI.³

1) Mc Carberg Bill H., MD; The Treatment of Breakthrough Pain; Pain Medicine; 2007;8(S1);S8-S13

2) Darwish Mona, ehab Hamed, John Messina; Fentanyl Buccal Tablet for the
Treatment of Breakthrough pain: pharmacokinetics of Buccal Mucosa Delivery and
Clinical Efficacy; Perspectives in Medicinal Chemistry; 2010;4;11-21

3) Prospecto de envase, Fentora® revisión 03/17




Material para uso exclusivo del Profesional facultado para prescribir o dispensar
medicamentos. Prohibida su entrega a pacientes, consumidores y/o el público en general.
Especialidad medicinal de venta bajo receta archivada autorizada por el Ministerio de Salud.
La información de prescripción completa se encuentra disponible a pedido en la Dirección
Médica de IVAX Argentina S.A. o en www.ivax.com.ar o en IVAX Argentina S.A. Suipacha 1111
Piso 18 (C1008AAW) Buenos Aires o llamando al 0800-666-3342.

LLEGÓ

NEUROTEM

ESLICARBAZEPINA ACETATO

**UN NUEVO CONCEPTO
EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA**

-  **Comprobada eficacia**
-  **Mínimas interacciones fármaco-fármaco**
-  **Bien tolerada**

UNA SOLA
TOMA
DIARIA



PRESENTACIONES
Neurotem 400 x 30 comp.
Neurotem 800 x 30 comp.



TEMISLOSTALO
Excelencia farmacéutica



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

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

SIIC provee información especializada a profesionales, instituciones educativas, asociaciones científicas y empresas públicas y privadas de la salud de Iberoamérica y el mundo.

Desde 1980 fomenta nuestros principales idiomas como lenguas de intercambio científico y cultural entre los pueblos de Iberoamérica.

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

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.

Publica artículos inéditos (originales, revisiones, entrevistas, comentarios, etcétera) escritos por investigadores de la Argentina y el extranjero. Elige e invita prestigiosos profesionales del mundo para

que expongan sobre temas relacionados con sus áreas de especialización.

Creó y desarrolló el Sistema SIIC de Edición Asistida (SSEA) a través del cual los autores presentan sus artículos científicos para su evaluación y posterior publicación en las colecciones periódicas de SIIC. La totalidad de los trabajos publicados atraviesa el proceso de revisión externa.

El Consejo Editorial, sus consejeros y colaboradores de SIIC son expertos de reconocida trayectoria nacional e internacional, que asesoran sobre los contenidos y califican los acontecimientos científicos, destacando los principales entre la oferta masiva de información.

Dispone de un escogido comité de médicos redactores perfeccionado en la interpretación de textos científicos y su difusión objetiva.

Creó SIIC *Data Bases* (SIIC DB), base de datos que clasifica en castellano, portugués e inglés publicaciones periódicas biomédicas de Iberoamérica y el mundo cuyos contenidos científicos y procesos editoriales contemplan las normas de calidad exigidas por SIIC.

SIIC DB contiene los artículos apropiados

para la lectura y formación permanente de los profesionales de la salud de habla hispana y portuguesa.

SIIC DB es citada por instituciones y publicaciones estratégicas junto con las más importantes bases de datos médicas.

Coordina y produce, juntamente con la Fundación SIIC para la promoción de la ciencia y la cultura, los programas Actualización Científica sin Exclusiones (ACiSE), para profesionales de la salud, y jóvenes profesionales, residentes de hospitales públicos de la Argentina (ACiSERA), la Red Científica Iberoamericana y el Ciclo Integración Científica de América Latina (CicAL), desarrollado en conjunto con embajadas latinoamericanas en la Ciudad de Buenos Aires.

Es adjudicataria de la licitación pública nacional de mayo de 2015 para la provisión y actualización de contenidos especializados del programa CiberSalud, administrado por la Organización de Estados Iberoamericanos (OEI), con el patrocinio de los ministerios nacionales de Salud y Planificación de la Argentina.

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 el 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.

Creó obras innovadoras como Salud(i) Ciencia, Epidemiología y Salud, Medicina para y por Residentes, Salud Argentina, Trabajos Distinguidos, Temas Maestros, Quid Novi?, Acontecimientos Terapéuticos, Trabajos Clave, Guías Distinguidas, Conferencias Relevantes, Entrevistas a Expertos, Artículos Comentados, Informes Destacados, Excelentes Residentes, Actualizaciones Científicas, Hallazgos Científicos, Novedades Destacadas, Selectas por Especialidad y SIIC En Internet (www.sicisalud.com, www.saludpublica.com, www.insicinia.com).

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

SIIC publica informação científica relacionada com a medicina e a saúde em castelhano, português e inglês.

SIIC fornece informação especializada a profissionais, instituições educacionais, associações científicas e empresas de saúde, públicas e privadas da Ibero-América e do mundo.

Desde 1980 que incentiva nossos principais idiomas como línguas de intercâmbio científico e cultural entre os povos da Ibero-América.

Tem a experiência e organização necessárias para implantar o seu trabalho reconhecido por profissionais, agências oficiais, associações científicas, empresas públicas e privadas na Ibero-América e no mundo.

Promove a produção de investigação científica nos países da região. Contribui para sua difusão por meios próprios e de outras organizações científicas.

Publica artigos inéditos (originais, revisões, entrevistas, comentários, etc.) escritos por pesquisadores da Argentina e do exterior. Escolhe e convida profissionais de prestígio mundial para expor as questões relacionadas com as suas áreas de especialização.

Criou e desenvolveu o Sistema SIIC de Edição Assistida (SSEA), através do qual os autores apresentam seus trabalhos científicos para avaliação e posterior publicação nas coleções periódicas de SIIC. Todos os trabalhos publicados passam pelo processo de revisão externa.

O Conselho Editorial, seus conselheiros e os colaboradores de SIIC são especialistas com experiência nacional e internacional, que assessoram sobre o conteúdo e qualificam os eventos científicos destacando os principais entre a oferta maciça de informação.

Tem um comité escolhido de médicos redatores, especializados na interpretação de textos científicos e suas difusões objetivas.

Criou SIIC *Data Bases* (SIIC DB), banco de dados que classifica em castelhano, português e inglês as revistas biomédicas da Ibero-América e do mundo, cujos conteúdos científicos e processos editoriais contemplan os padrões de qualidade exigidos por SIIC.

SIIC DB contém os artigos apropriados para a leitura e formação permanente dos

profissionais de saúde de língua espanhola e portuguesa.

SIIC DB é citado por instituições e publicações estratégicas junto aos principais bancos de dados médicos.

Coordena e produz em conjunto com a Fundação SIIC para a promoção da ciência e cultura, os programas de Atualização Científica sem Exclusões (ACiSE) para profissionais de saúde, e jovens profissionais, residentes de hospitais públicos na Argentina (ACiSERA), a Rede Científica Ibero-Americana e o Ciclo de Integração Científica da América Latina (CicAL), desenvolvido em conjunto com as embaixadas latinoamericanas em Buenos Aires.

Adjudicatário da licitação pública nacional de maio de 2015 para o fornecimento e atualização de conteúdos especializados do programa CiberSalud, administrado pela Organização dos Estados Ibero-Americanos (OEI) patrocinado pelos ministérios nacionais de Saúde e Planejamento da Argentina.

Constituiu em 1992 a Rede Internacional de Correspondentes Científicos, que atualmente compreende mais de 200

profissionais cuja missão é coletar informações no local e no momento em que estas acontecem.

Está relacionada com os meios científicos estratégicos para obter sem atraso as comunicações especializadas que suas atividades requerem.

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

Criou obras inovadoras tais como Salud(i) Ciencia, Epidemiología y Salud, Medicina para y por Residentes, Salud Argentina, Trabajos Distinguidos, Temas Maestros, Quid Novi?, Acontecimientos Terapéuticos, Trabajos Clave, Guías Distinguidas, Conferencias Relevantes, Entrevistas a Expertos, Artículos Comentados, Informes Destacados, Excelentes Residentes, Actualizaciones Científicas, Hallazgos Científicos, Novedades Destacadas, Selectas por Especialidad e SIIC En Internet (www.sicisalud.com, www.saludpublica.com, www.insicinia.com).

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

SIIC edits scientific information related to the fields of medicine and health in Spanish, Portuguese and English.

SIIC provides specialist information to professionals, educational institutions, scientific associations and public and private health enterprises in Ibero-America and the world in general.

Since 1980 it has been promoting our most widely spoken languages as languages of scientific and cultural exchange between the peoples of Ibero-America.

It has the appropriate experience and organization to promote its work, which is recognized by professionals, official bodies, scientific associations, and by public and private enterprises from Ibero-America and around the world.

It promotes the production of scientific research in the countries of the region and assists in disseminating such research itself or through other scientific bodies.

It carries previously unpublished articles (which may be original, reviews, interviews, commentaries, etc.) written by researchers from both Argentina and abroad. It selects and invites prestigious international professionals to lecture

on topics related to their areas of specialization.

It created and developed the *Sistema SIIC de Edición Asistida* (SSEA) through which authors present their scientific articles for evaluation and subsequent publication in SIIC's periodic collections. All published papers undergo an external review.

The Editorial Board, its members and all those working with SIIC are national and international experts who are recognized in their fields. They offer advice as to contents and assess scientific developments, highlighting the most important ones from among the enormous supply of information.

It has a select committee of doctors-editors who are highly qualified in interpreting scientific texts and their target audiences.

It created SIIC *Data Bases* (SIIC DB), a data base that classifies in Spanish, Portuguese and English periodic biomedical publications from Ibero-America and elsewhere in the world with scientific contents and editorial processes that meet the quality standards demanded by SIIC.

SIIC DB contains articles that are recommended for reading by Spanish- and

Portuguese-speaking health professionals, or for their on-going development.

SIIC DB is mentioned by leading institutions and publications together with the most important medical data bases.

Together with the Fundación SIIC for the promotion of science and culture it coordinates and produces the programs *Actualización Científica sin Exclusiones* (ACiSE), for healthcare professionals, and young professional, residents in public hospitals in Argentina (ACiSERA), the *Red Científica Iberoamericana* and the *Ciclo Integración Científica de América Latina* (CicAL), developed jointly with Latin American embassies in the city of Buenos Aires.

Winner of the national public bidding process of May 2015 for the provision and updates of specialized contents on the CiberSalud program, administered by the Organization of Ibero-American States (OEI) with the sponsorship of the national ministries of Health and Planning of Argentina.

In 1992, it created the International Network of Science Correspondents, which now comprises over 200 professionals,

whose mission is to gather information at the time and place it is produced.

It is in permanent contact with strategic scientific media in order to obtain without delay the specialized communications that its activities require.

It is a pioneer in generating computerized information systems for the production and immediate distribution of scientific information.

It has developed innovative projects such as *Salud(i) Ciencia, Epidemiología y Salud, Medicina para y por Residentes, Salud Argentina, Trabajos Distinguidos, Temas Maestros, Quid Novi?, Acontecimientos Terapéuticos, Trabajos Clave, Guías Distinguidas, Conferencias Relevantes, Entrevistas a Expertos, Artículos Comentados, Informes Destacados, Excelentes Residentes, Actualizaciones Científicas, Hallazgos Científicos, Novedades Destacadas, Selectas por Especialidad e SIIC En Internet* (www.sicisalud.com, www.saludpublica.com, www.insicinia.com).

SIIC En Internet is the true expression of the permanent evolution and development of the organization.

SARMEC

ESOMEPAZOL 20/40

SUPERIOR CONTROL DEL ÁCIDO
MÁS RÁPIDO Y POR MÁS TIEMPO

- Mayor biodisponibilidad por vía oral
- Inhibición ácida más eficaz y sostenida
- Superior control del pH gástrico durante las 24 hs.
- Mayor eficacia clínica que otros IBP
- Controla los síntomas nocturnos de la ERGE desde la primera noche



COMPRESIDOS GRABADOS EN INKJET
PARA LA INDIVIDUALIZACIÓN DE LA TOMA



Información completa
para prescribir

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

FÓRMULA

Sarmec 20



Cada comprimido recubierto gastroresistente
contiene: Esomeprazol magnésico trihidrato
22,2 mg (equivalente a esomeprazol 20,0 mg).

PRESENTACIONES

Sarmec 20

Envases con 30 comprimidos recubiertos
gastroresistentes.

Sarmec 40



Cada comprimido recubierto gastroresistente
contiene: Esomeprazol magnésico trihidrato
44,4 mg (equivalente a esomeprazol 40,0 mg).

Sarmec 40

Envases con 30 comprimidos recubiertos
gastroresistentes.



Baliarda
Vida con salud
www.baliarda.com.ar

Misión y Objetivos

Salud(i)Ciencia fomenta la actualización y formación científica continua de la comunidad médica de habla hispana y portuguesa. La revista acepta trabajos de medicina clínica, quirúrgica o experimental concernientes a todas las ciencias de la salud humana.

Edita aquellos trabajos cuya calidad es confirmada por los profesionales asesores que intervienen en la selección y juzgamiento de los documentos que se publican.

Salud(i)Ciencia publica sus contenidos en castellano, portugués e inglés siendo las dos primeras las lenguas predominantes de Iberoamérica, considerándolas irremplazables en la transmisión y comprensión unívoca para el estudio y la 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 para la población hispanohablante.

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, la exactitud técnica, el rigor metodológico, la claridad y la objetividad de los manuscritos.

Los revisores del contenido de Salud(i)Ciencia, pertenecientes o provenientes del ambiente académico, no reciben compensación económica por sus colaboraciones científicas.

Los autores desconocen los nombres de sus evaluadores.

Salud(i)Ciencia sostiene su compromiso con las políticas de Acceso Abierto a la información científica, al considerar que tanto las publicaciones científicas como las investigaciones financiadas con fondos públicos deben circular en Internet en forma libre, gratuita y sin restricciones.

Salud(i)Ciencia ratifica el modelo Acceso Abierto en el que los contenidos de las publicaciones científicas se encuentran disponibles a texto completo libre y gratuito en Internet, sin embargos temporales, y cuyos costos de producción editorial no son transferidos a los autores. Esta política propone quebrar las barreras económicas que generan inequidades, tanto en el acceso a la información como en la publicación de resultados de investigaciones.

Los trabajos de las secciones *Artículos originales* y *Artículos revisiones* se editan en castellano o portugués acompañados, en ambos casos, con las respectivas traducciones de sus resúmenes al inglés (*abstracts*).

Los estudios presentados en inglés por autores extranjeros son traducidos al castellano o portugués por los profesionales biomédicos que integran el 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, con menciones específicas de ellas.

Salud(i)Ciencia ofrece un listado de eventos científicos del país y el mundo recomendados por SIIC.

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

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: Mar Shy Sun, «Love Under Minaret N°.9», aguada sobre papel.

Imágenes: Pág. 778 - Mario Eduardo Perrone, «La cinta», óleo sobre tela, 2010; pág. 781 - Mario Cicerón Pazmiño, «Urbanautas 6», óleo sobre tela, 2008; pág. 798 - Luis Macaya, «Hospital Juan F. Salaberry», acuarela sobre papel, c. 1949; Luis Macaya, «Hospital Dr. José María Ramos Mejía», acuarela sobre papel, c. 1949.

En cada artículo el lector hallará uno de estos símbolos:



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



Artículo completo en 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.

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 4702 1011.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Arias 2624 (C1429DXT), Ciudad de Buenos Aires, Argentina, Tel.: +54 11 4702 1011

Prohibida su reproducción total o parcial. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual 497794. Hecho el depósito que establece la Ley 11723. Impreso en el mes de marzo 2018 en G.S. Gráfica, Charlone 958, Avellaneda, provincia de Buenos Aires, Argentina.



Tu esfuerzo, nuestra garantía

Préstamos personales para el desarrollo profesional hasta 5 años de plazo

- > Médicos residentes
- > Becarios de centros de investigaciones
- > Egresados universitarios y técnicos
- > Representantes nacionales en eventos culturales, deportivos y/o científicos
- > Deportistas de alto rendimiento*

bna.com.ar

0810 666 4444

Seguinos en   



Banco Nación

*PERTENECIENTES A LA SECRETARÍA DE DEPORTES DEPENDIENTE DE LA SECRETARÍA GENERAL DE LA PRESIDENCIA DE LA NACIÓN. PRÉSTAMOS SUJETOS A APROBACIÓN DEL BANCO NACIÓN. CONSULTÁ CONDICIONES EN WWW.BNA.COM.AR

Salud*i*Ciencia

órgano oficial de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
(SIIC)

Año XXII, Volumen 22, Número 8 - Diciembre-Marzo 2018

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 forma parte del 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 integra la Asociación Argentina de Editores Biomédicos

Salud(i)Ciencia es indizada por

Catálogo Latindex, Elsevier Bibliographic Databases, Embase, Google Scholar, Latindex, LILACS, Scimago, Scopus, SIIC *Data Bases*, Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas (CONICET – CAICYT), Ulrich's Periodical Directory y otras



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

Venta bajo receta

Descuentos en las principales obras sociales*

Rápida Acción

Actron® 600

Analgésico y antiinflamatorio en
CÁPSULAS BLANDAS para dolores corporales



Analgésico
Antiinflamatorio
Antifebril



PRESENTACIÓN POR
10 Y POR 20

actron.com.ar

Seguinos en  [/actronargentina](https://www.facebook.com/actronargentina)

* Consulta por los descuentos en obras sociales
Información completa para prescribir disponible en prospecto. Para mayor información llame al 0800-888-8020 de Lunes a Viernes de 09 a 16hs.
LAR.MKT.02.2018.1308





Rápida Acción

Actron 600

Ibuprofeno

VENTA BAJO RECETA

IBUPROFENO 600 MG EN CÁPSULAS BLANDAS

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene: Ibuprofeno 600,000 mg en un excipiente de Polietilenglicol 600 365,400 mg, Agua Purificada 4,50 mg, Sol. Hidróxido de potasio 43% p/p 134,10 mg, Gelatina 257,50 mg, Anhidrisorb 85/70 125,65 mg, Nipagin 0,954 mg, Nipasol 0,238 mg, Amarillo quinoleína 0,0896 mg, Verde F&C N° 3 0,0048 mg. **Indicaciones:** Actron 600 está indicado por su efecto analgésico y anti-inflamatorio para el tratamiento de la artritis reumatoide (incluyendo la artritis juvenil reumatoide o enfermedad de Still), espondilitis anquilosante, osteoartritis y otras artropatías no-reumatoideas (seronegativas). En el tratamiento de condiciones reumáticas no articulares, está indicado para condiciones periarticulares tales como hombro congelado (capsulitis adhesiva del hombro), bursitis, tendinitis, tendosinovitis y dolor lumbar; también se puede utilizar en lesiones de tejidos blandos tales como esguinces y desgarros. Está indicado, por su efecto analgésico, para el alivio del dolor leve a moderado, tales como dismenorrea, dental, postoperatorio y para el alivio sintomático del dolor de cabeza, incluyendo migraña.

Contraindicaciones: Actron 600 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. No debería ser usado en pacientes que han mostrado previamente hipersensibilidad (por ejemplo, asma, urticaria, angioedema o rinitis) luego de tomar ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, u otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Antecedentes de sangrado gastrointestinal o de perforación debido a una terapia previa con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). No debería usarse en pacientes con úlcera péptica activa, recurrente o antecedentes de ella o hemorragias gastrointestinales (dos o más episodios de úlcera comprobada o de sangrado). Como tampoco en pacientes con condiciones que involucran un incremento en la tendencia de sangrado. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca severa, insuficiencia hepática severa y/o renal, y en el último trimestre de embarazo. **Reacciones Adversas:** Trastornos Gastrointestinales: Los eventos adversos más comúnmente observados son de naturaleza gastrointestinal. Puede ocurrir úlcera péptica, perforación o sangrado GI, a veces fatal, particularmente en ancianos. Se han reportado tras la administración de ibuprofeno, casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. Menos frecuentemente, se ha observado casos de gastritis. Raramente se han reportado casos de perforación gastrointestinal con el uso de ibuprofeno. Muy raramente se han reportado casos de pancreatitis. Trastornos del Sistema Inmunológico: Se han reportado reacciones de hipersensibilidad luego del tratamiento con AINEs. Pueden consistir en a) reacción alérgica no específica y anafilaxia, b) reactividad del tracto respiratorio que comprende asma, asma agravado, broncoespasmos o disnea, o c) trastornos surtidos de la piel, incluyendo erupciones de varios tipos, prurito, urticaria, purpura, angioedema y, más raramente, dermatosis exfoliativa y ampollas (incluyendo el síndrome de Stevens - Johnson, necrólisis tóxica epidérmica y eritema multiforme). Trastornos Cardíacos y Vasculares: se han informado en asociación con el tratamiento de AINEs casos de edema, hipertensión y de fallas cardíacas. Estudios epidemiológicos sugieren que el uso del ibuprofeno, particularmente en altas dosis (2.400 mg diarios) y durante tratamientos prolongados, podrían estar asociados a un pequeño incremento de riesgo de eventos tromboticos arteriales, tales como infarto de miocardio o de accidente cerebrovascular. Otros eventos adversos reportados menos comunes y en los cuales la frecuencia no ha sido establecida incluyen: Sistema Hemático y Linfático: Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica. Trastornos psiquiátricos: Insomnio, ansiedad, depresión, estado confusional, alucinaciones. Trastornos del sistema nervioso: Neuritis óptica, cefaleas, parestias, mareos, somnolencia. Infecciones e infestaciones: Rininitis y meningitis aséptica (especialmente en pacientes con un desorden autoinmune existente, tales como lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo) con síntomas de cuello rígido, cefaleas, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación. Trastornos Oculares: Trastornos visuales y neuropatía óptica tóxica. Trastornos del Oído y del Laberinto: Trastornos auditivos, tinnitus y vértigo. Trastornos hepato biliares: Función hepática anormal, fallo hepático, hepatitis e ictericia. Trastornos de Piel y de Tejido Subcutáneo: Reacción ampollas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (muy raro), y reacciones de fotosensibilidad. Trastornos Renales y Urinarios: Insuficiencia renal, nefropatía tóxica de varias formas, incluyendo nefritis intersticial, síndrome nefrótico y falla renal. Trastornos generales: Malestar, fatiga. **Advertencias y precauciones:** Los efectos adversos pueden ser minimizados administrando la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible que permita el control de los síntomas. Como con otros AINEs, el ibuprofeno puede enmascarar los signos de infección. El uso de Actron 600 de forma concomitante con otros AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, debe ser evitado, para evitar el riesgo incrementado de ulceración o sangrado. Pacientes de edad avanzada: La frecuencia de las reacciones adversas provocadas por los AINEs, especialmente el sangrado gastrointestinal y la perforación (que puede ser fatal) es mayor en los pacientes de edad avanzada. Pacientes pediátricos: Hay riesgo de fallo renal en niños deshidratados y adolescentes. Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación: Se han reportado con todos los AINEs en algún momento del tratamiento hemorragia gastrointestinal, úlcera y perforación, que puede ser fatal y que se manifiesta con o sin prodromos o historia previa de eventos gastrointestinales serios. El riesgo de sangrado gastrointestinal, ulceración o perforación es mayor a mayores dosis de AINEs en pacientes con antecedentes de úlceras, en particular cuando se encuentran complicados con hemorragias o perforación así como también en pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar su tratamiento con la dosis más baja existente; y deberá considerarse una terapia en combinación con agentes de protección (p. ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); el mismo tratamiento deberá considerarse en pacientes que requieran dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otras drogas que incrementan el riesgo GI. Aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad GI, especialmente los pacientes de edad avanzada, deberán informar todo síntoma abdominal inusual (especialmente los sangrados GI), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado con pacientes que reciban concomitantemente medicación que incremente el riesgo de ulceración y hemorragias, como en el caso de los corticosteroides orales, anticoagulantes como la warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiplaquetarios tales como el ácido acetilsalicílico (ver "Interacciones"). Cuando ocurra un sangrado o ulceración en pacientes que reciban ibuprofeno, deberá suspenderse el tratamiento. Los pacientes con antecedentes de enfermedades inflamatorias gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) deberán recibir AINEs con precauciones ya que la enfermedad basal puede exacerbarse. Enfermedades respiratorias: Se debe tener cuidado si el Actron 600 es administrado a pacientes que sufren o tienen historias previas de asma bronquial, ya que se ha reportado que los AINEs pueden provocar broncoespasmos en esos pacientes. Fallo cardiovascular, renal y hepático: La administración de un AINE puede causar una reducción en la producción de prostaglandinas dependiente de la dosis y precipitar en un fallo renal. Los pacientes que presentan mayor riesgo son aquellos con insuficiencia renal, cardíaca, disfunción hepática, aquellos que consumen diuréticos y los pacientes de edad avanzada. La función renal debe ser monitoreada en estos pacientes. Actron 600 debe ser administrado con precaución en pacientes con antecedentes de fallo cardíaco o hipertensión ya que se ha reportado casos de edema asociados a la administración de ibuprofeno. Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares: Deberán monitorearse apropiadamente y asesorar a los pacientes que tengan antecedentes de hipertensión y/o leve a moderada insuficiencia cardíaca congestiva ya que se ha informado retención de líquidos y edema asociados a la terapia con AINEs (ver "Reacciones Adversas"). Estudios epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en altas dosis (2.400 mg diarios) y en tratamiento prolongado, podrían estar relacionados con un pequeño incremento de riesgo de eventos tromboticos arteriales como infarto de miocardio o ACV. En general, estudios epidemiológicos no sugieren que dosis bajas de ibuprofeno (p.ej. ≤ 1.200 mg diarios) estén asociadas a un mayor riesgo de eventos tromboticos arteriales, particularmente infartos de miocardio (ver "Reacciones Adversas"). Pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad isquémica del corazón ya establecida, enfermedad arterial periférica, y/o enfermedad cerebrovascular deberían solo ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa consideración. Una consideración similar debe realizarse antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperglipemia, diabetes mellitus, fumadores). Efectos renales: Se debe tener cuidado cuando se inicia un tratamiento con ibuprofeno en pacientes con deshidratación considerable. Como con otros AINEs, la administración prolongada de ibuprofeno ha resultado en necrosis papilar renal y otros cambios patológicos renales. La toxicidad renal también se ha observado en pacientes en quienes las prostaglandinas renales tienen un rol compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción de la formación de prostaglandinas dependiente de la dosis, y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, el que puede precipitar en una descompensación renal plena. Los pacientes con mayor riesgo de presentar estas reacciones son aquellos con insuficiencia renal, cardíaca, disfunción hepática, aquellos que consumen diuréticos e inhibidores de ECA, y pacientes de edad avanzada. La discontinuación de la terapia con el AINE, en general es seguida de la recuperación del estado de pre tratamiento. LES y enfermedad del tejido conectivo mixto: Pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo pueden presentar un riesgo mayor a contraer meningitis aséptica. Efectos dermatológicos: Se han reportado muy raramente reacciones serias en la piel, algunas de ellas fatales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Steven's-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica en asociación a una terapia con AINEs (ver "Reacciones Adversas"). Los pacientes que se encuentran al comienzo de la terapia tienen mayor riesgo, la aparición de la reacción ocurre dentro del primer mes de tratamiento en la mayoría de los casos. Actron 600 deberá discontinuarse con la primer aparición de rash, lesiones mucosas o alguna otra manifestación de hipersensibilidad (ver "Reacciones Adversas"). Efectos hematológicos: El ibuprofeno, como otros AINEs, puede interferir con la agregación plaquetaria del ácido acetilsalicílico y se ha evidenciado un tiempo de sangrado prolongado en estos sujetos. Meningitis aséptica: La meningitis aséptica se ha observado en raras ocasiones en pacientes bajo terapia con ibuprofeno. A pesar de que es más probable de que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico y enfermedades relacionadas con el tejido conectivo, se ha reportado en pacientes que no tienen una enfermedad crónica subyacente. Fertilidad: El uso de Actron 600 puede afectar la fertilidad femenina y no es recomendable en mujeres que deseen concebir. En mujeres con dificultades para concebir o quienes se encuentran sometidas a estudios de infertilidad, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Actron 600. Embarazo: La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente al embarazo y/o al desarrollo embrionario. Estudios epidemiológicos sugieren un riesgo aumentado de abortos espontáneos, malformaciones cardíacas y gastrosquisis luego de utilizar un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en los primeros estadios del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas mostró un aumento de pérdida de pre y post-implantación y letalidad embrionaria. Además, se ha informado un aumento de casos de malformaciones en animales, incluyendo cardiovasculares, cuando se les administró un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico. No administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre de embarazo cuando no sea estrictamente necesario. Si a una mujer que espera concebir o durante el primer y segundo trimestre de embarazo se le administra ibuprofeno deberá mantenerse la dosis tan baja y durante el menor tiempo que sea posible. Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a lo siguiente: Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ducto arterioso e hipertensión pulmonar). Disfunción renal, el cual puede progresar en insuficiencia renal con oligohidramnios. Al final del embarazo, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer a la madre y al neonato a lo siguiente: Posible prolongación del tiempo de sangrado, inhibición de las contracciones uterinas, que puede resultar en un trabajo de parto retrasado o prolongado. Por lo tanto, el ibuprofeno se encuentra contraindicado en el tercer trimestre de embarazo. Lactancia: En los estudios limitados hasta el momento, los AINEs pueden pasar en pequeñas cantidades a leche materna. Los AINEs deben, en lo posible, evitarse en el momento de la lactancia. Efectos sobre la capacidad de conducción y uso de maquinaria: Algunos efectos adversos, tales como mareos, somnolencia, fatiga, alteraciones visuales son posibles luego del uso de un AINE. Si le afecta, los pacientes no deben conducir u operar maquinarias. **Dosificación:** Los efectos adversos pueden ser minimizados administrando la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible que permita el control de los síntomas. Adultos: La dosis recomendada de Actron 600 es 1.200 - 1.800 mg diarios en dosis divididas. Algunos pacientes pueden mantenerse en 600 - 1.200 mg diarios. En condiciones severas o agudas, puede ser ventajoso incrementar la dosis hasta que la fase aguda se haya controlado, teniendo la precaución de que la dosis total diaria no exceda los 2.400 mg en dosis divididas. Niños: La dosis diaria de Actron 600 es 20 mg/kg del peso corporal en dosis divididas. En la artritis reumatoide juvenil, se puede consumir hasta 40 mg/kg del peso corporal en dosis divididas. No está recomendado para chicos con peso menor a 7 kg. Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada tienen un riesgo aumentado de presentar serias consecuencias de reacciones adversas. Si se considera necesario un AINEs, se debe consumir la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible. Los pacientes deben ser monitoreados regularmente por sangrado GI durante la terapia con AINEs. Si presenta fallo renal o hepático, la dosis debe ser evaluada para cada paciente. Para administración oral. Las cápsulas blandas deben tomarse preferentemente con la comida o después de comer, con un vaso de agua. Las cápsulas blandas de Actron 600 deben tragarse enteras, sin masticar, romper o aplastar para evitar molestias orales o irritación de la garganta. **Interacciones:** Interacción del ibuprofeno con otras drogas u otras formas de interacción: El ibuprofeno debe ser usado con precaución en combinación con cualquiera de las siguientes drogas porque se han reportado casos de interacciones en algunos pacientes: Anticoagulantes: Los AINEs pueden incrementar el efecto de los anticoagulantes, tales como la warfarina. Anti-hipertensivos, beta bloqueantes y diuréticos: Los AINEs pueden disminuir el efecto de los anti-hipertensivos, tales como inhibidores ACE, bloqueadores beta y diuréticos. Los diuréticos pueden incrementar el riesgo de nefrototoxicidad de los AINEs. Glucósidos cardíacos: los AINEs pueden exacerbar la falla cardíaca, reducir el VFG e incrementar los niveles de glucósidos plasmáticos. Colestiramina: La administración concomitante de ibuprofeno y colestiramina puede reducir la absorción de ibuprofeno en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la significancia clínica es desconocida. Litio: Disminución en la eliminación de litio. Metotrexato: Los AINEs pueden inhibir la secreción tubular de metotrexato y reducir la depuración de metotrexato. Ciclosporina: Riesgos incrementados de nefrototoxicidad. Mifepristona: Una disminución en la eficacia del producto medicinal puede teóricamente ocurrir debido a las propiedades anti-prostaglandinas de los AINEs. La evidencia limitada sugiere que la coadministración de AINEs el día de la administración de prostaglandinas no tiene influencia negativa sobre el efecto de mifepristona o en la prostaglandina de la maduración cervical o la contracción uterina, y no reduce la eficacia clínica de la terminación medicinal del embarazo. Otros analgésicos e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: Se debe evitar el uso concomitante de dos o más AINEs, incluyendo inhibidores de Cox-2, porque puede incrementar el riesgo de una reacción adversa. Ácido acetilsalicílico: Como con otros productos que contienen AINEs, la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico, en general, no es recomendable debido a que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas. Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de las dosis bajas del ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria cuando se administran concomitantemente. Sin embargo, las limitaciones de esa información y la extrapolación incierta de la información ex vivo de la situación clínica implica que no se pueden dar conclusiones firmes del uso regular de ibuprofeno, y no se considera probable un efecto clínico relevante por su uso ocasional. Corticosteroides: Incrementa el riesgo de ulceración o sangrado gastrointestinal con AINEs. Antibióticos quinolónicos: Los datos sobre animales muestran un riesgo incrementado de convulsiones asociados con los antibióticos quinolónicos. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar convulsiones. Sulfonilureas: Los AINEs pueden potenciar el efecto de los medicamentos sulfonilureas. Hay raros reportes de hipoglucemia en pacientes con medicamentos sulfonilureas que reciben ibuprofeno. Agentes antiplaquetarios e inhibidores selectivos de recaptación de serotonina: Incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal con AINEs. Tacrolimus: Posiblemente se vea incrementado el riesgo de nefrototoxicidad cuando un AINE se administra con tacrolimus. Zidovudina: se puede producir un riesgo incrementado de la toxicidad hematológica cuando un AINE se administra con zidovudina. Hay evidencia de un riesgo incrementado en hematomas y hemofilias HIV (+) que reciben Zidovudina e ibuprofeno. Aminoglucósidos: Los AINEs pueden disminuir la excreción de aminoglucósidos. Extractos herbarios: El Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de sangrado con AINEs. Inhibidores de CYP2C9: La administración concomitante de ibuprofeno con inhibidores de CYP2C9 pueden incrementar la exposición del ibuprofeno (sustrato del CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores de CYP2C9), se mostró un incremento en la exposición de S (+) -ibuprofeno en aproximadamente 80 a 100%. La reducción de la dosis de ibuprofeno se deberá considerar cuando un inhibidor fuerte de CYP2C9 se administra concomitantemente, particularmente cuando se administra una alta dosis de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol. **Presentaciones:** Envase conteniendo 10, 20 cápsulas blandas.

Fabricado en Av. Márquez 691, Loma Hermosa, Pcia. de Buenos Aires, y acondicionado en Calle 8 e/ 3 y 5, Parque Industrial Pilar. Titular: BAYER S.A., R. Gutiérrez 3652 (B1605EHD), Munro, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role - Farmacéutico. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Fecha de aprobación de prospecto por ANMAT: 21/01/2016.

Información completa para prescribir disponible en prospecto.

Para mayor información llame al 0800-888-8020 de Lunes a Viernes de 9 a 16 hs.

LAR.MKT.03.2017.0692

Rafael Bernal Castro
Director Editorial

Prof. Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Consejo Editorial (*Editorial Board*)

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

- ***Prof. Dr. Elías N. Abdala**, Psiquiatría, Psiconeuroendocrinología. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Miguel Allevato**, Dermatología. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Prof. Dr. Sebastián Alejandro Alvano**, Psiquiatría. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Prof. Dr. Pablo Bazerque**, Farmacología. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dra. Daniela Bordalejo**, Psiquiatría, Medicina Legal. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Itzhak Brook**, Pediatría. *Washington DC, EE.UU.*
- * **Prof. Dr. Oscar Bruno**, Endocrinología, Medicina Interna. *Buenos Aires, Argentina.*
- ***Dr. Carlos Camilo Castrillón**, Medicina Legal, Bioética, Salud Pública. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Rafael Castro del Olmo**, Traumatología. *Sevilla, España.*
- * **Prof. Dr. Juan C. Chachques**, Cirugía Cardiovascular. *París, Francia.*
- * **Dr. Boonsri Chanrachakul**, Obstetricia. *Bangkok, Tailandia.*
- * **Dr. Luis A. Colombato** (h), Gastroenterología, Hepatología. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Sixto Raúl Costamagna**, Bioquímica. *Bahía Blanca, Argentina.*
- * **Dr. Carlos Crespo**, Cardiología. *Rosario, Argentina.*
- * **Prof. Dr. Carlos Fabián Damin**, Medicina Legal, Toxicología, Medicina del Trabajo, Salud Pública. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Jorge Daruich**, Hepatología. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Prof. Dra. Perla David Gálvez**, Pediatría. *Santiago, Chile.*
- * **Dr. Eduardo de la Puente**, Farmacología, Medicina Farmacéutica. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Prof. Dr. Raúl A. De Los Santos**, Clínica Médica. Miembro, Consejo Editorial, Colección TD, Serie Clínica Médica, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dra. Blanca Diez**, Pediatría. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Ricardo Drut**, Anatomía Patológica, Pediatría. *La Plata, Argentina.*
- * **Dr. Gastón Duffau Toro**, Pediatría. *Santiago, Chile.*
- * **Dr. Roberto Elizalde**, Ginecología. Director Científico, Colección TD, Serie Obstetricia y Ginecología, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*
- ***Prof. Dr. Miguel Falasco** (h), Clínica Médica, Medicina Interna. Director Científico, Colección TD, Serie Clínica Médica, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Prof. Dr. Germán Falke**, Pediatría. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Andrés J. Ferreri**, Oncología. *Milán, Italia.*
- ***Prof. Dr. Fernando Rubén Filippini Prieto**, Clínica Médica. *Rosario, Argentina.*
- * **Dr. Pedro Forcada**, Cardiología. Director Científico, Colección TD, Serie Factores de Riesgo Psicosociales, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Juan Gagliardi**, Cardiología. Director Científico, Colección TD, Serie Factores de Riesgo, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Jaime G. de la Garza Salazar**, Oncohematología. *México DF, México.*
- * **Prof. Dra. María Esther Gómez del Río**, Bioquímica. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dra. Rosália Gouveia Filizola**, Endocrinología. *Joao Pessoa, Brasil.*
- * **Prof. Dr. Alcides Greca**, Clínica Médica. Miembro, Consejo Editorial, Colección TD, Serie Clínica Médica, SIIC. *Rosario, Argentina.*
- * **Prof. Em. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell**, Cirugía. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Alfredo Hirschson Prado**, Cardiología. Director Ejecutivo, Colección TD, Serie Cardiología, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Rafael Hurtado Monroy**, Hematología. *México DF, México.*
- * **Dr. Mark R. Hutchinson**, Medicina del Deporte, Cirugía Ortopédica. *Chicago, EE.UU.*
- * **Prof. Dr. Roberto Iérmoli**, Clínica Médica. Miembro, Consejo Editorial, Colección TD, Serie Clínica Médica, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*
- * **Dr. Gary T. C. Ko**, Endocrinología. *Hong Kong, China.*
- * **Dra. Vera Koch**, Pediatría. *San Pablo, Brasil.*
- * **Dr. Miguel A. Larguía**, Pediatría, Neonatología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Oscar Levalle**, Endocrinología. Director Científico, Colección TD, Serie Diabetes, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Daniel Lewi**, Oncología. Director Científico, Colección TD, Serie Oncología, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Prof. Dr. Antonio Lorusso**, Ginecología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Javier Lottersberger**, Bioquímica. *Santa Fe, Argentina.*

* **Prof. Dr. Olindo Martino**[†], Infectología, Medicina Tropical. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Jorge Máspero**, Neumonología. Director Científico, Colección TM, Serie Asma, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Marcelo Melero**, Clínica Médica. Miembro, Consejo Editorial, Colección TD, Serie Clínica Médica, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Prof. Dr. José María Méndez Ribas**, Ginecología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Prof. Dr. José Milei**, Clínica Médica. Miembro, Consejo Editorial, Colección TD, Serie Clínica Médica, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Alberto Monchablón Espinoza**, Psiquiatría. Director Científico, Colección TD, Serie Salud Mental, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Oscar Morelli**, Nefrología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Prof. Dra. Amelia Musacchio de Zan**, Psiquiatría. Directora Científica, Colección Claves de Psiquiatría, Salud(i)Ciencia, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Ángel Nadales**, Gastroenterología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Prof. Dr. Carlos Nery Costa**, Infectología. *Teresina, Brasil.*

* **Dr. Yasushi Obase**, Dermatología, Alergia. *Nagasaki, Japón.*

* **Dra. Beatriz Oliveri**, Osteología, Endocrinología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Prof. Dr. Domingo Palmero**, Neumotisiología. Director Científico, Colección TD, Serie Medicina Respiratoria, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Rodolfo Sergio Pasqualini**, Ginecología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Ricardo Pérez de la Hoz**, Medicina Interna, Cardiología, Salud Pública. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Daniel Leonardo Piskorz**, Cardiología. Miembro, Comité de Expertos, Cardiología, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Diaa E. E. Rizk**, Obstetricia y Ginecología. *Al-Ain, Emiratos Árabes Unidos.*

* **Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata**, Pediatría. Director Científico, Colección TD, Serie Pediatría, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Gonzalo Rubio**, Oncología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dra. Graciela B. Salis**, Gastroenterología. Directora Científica, Colección TD, Serie Gastroenterología, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Oscar Daniel Salomón**, Ecoepidemiología, Entomología Sanitaria. *Puerto Iguazú, Argentina.*

* **Dr. Ariel Sánchez**, Endocrinología. Director Científico, Colección TD, Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas, SIIC. *Rosario, Argentina.*

* **Dra. Graciela Scagliotti**, Obstetricia. Directora Científica, Colección TD, Serie Obstetricia y Ginecología, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Prof. Dra. Elsa Segura**, Epidemiología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dra. Sunita Sharma**, Farmacología. *Rochester, EE.UU.*

* **Prof. Dr. Norberto A. Terragno**, Farmacología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dra. Virginia Torres Schall**, Psicología. *Belo Horizonte, Brasil.*

* **Prof. Dr. Roberto Tozzini**, Ginecología. *Rosario, Argentina.*

* **Dr. Marcelo Trivi**, Cardiología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Prof. Dr. José Vázquez**, Urología. Director Científico, Colección TD, Serie Urología, SIIC. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Eduardo Vega**, Osteopatías Médicas. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Juan Carlos Vergottini**, Clínica Médica. Miembro, Consejo Editorial, Colección TD, Serie Clínica Médica, SIIC. *Córdoba, Argentina.*

* **Prof. Dr. Alberto M. Woscoff**, Dermatología. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Roberto Yunes**, Psiquiatría. *Buenos Aires, Argentina.*

* **Dr. Ezio Zuffardi**, Cardiología. *Buenos Aires, Argentina.*

La nómina ampliada de miembros del Consejo Editorial, Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC) puede consultarse en www.siicsalud.com/saludiciencia/consejoeditorial.php

Osteodyn

Vitamina D3

"La solución al déficit de vitamina D"



Favorece la normal calcificación ósea



Reduce el riesgo de fracturas



Mejora la función muscular



Presentación: frasco de 2 ml



Rentop 150

Risedronato sódico 150 mg

Cuando la fractura es un riesgo



- ✓ Significativa mejora de la Densidad Mineral Ósea
- ✓ Fortalece la microarquitectura ósea
- ✓ Óptima tolerancia frente a otros bifosfonatos
- ✓ Mayor adherencia al tratamiento debido a la fácil posología



Presentaciones
Envases conteniendo
1 y 3 comprimidos recubiertos.



Juntos para restablecer y preservar la salud de sus pacientes



Calidad • Tecnología • Innovación
Servicio • Compromiso



Montpellier

TRADICIÓN Y FUTURO EN LA TERAPÉUTICA ARGENTINA
www.montpellier.com.ar

Especialidades

AH	Administración Hospitalaria
A	Alergia
AP	Anatomía Patológica
An	Anestesiología
AP	Atención Primaria
B	Bioética
Ba	Bioquímica
C	Cardiología
Ci	Cirugía
CI	Cuidados Intensivos
D	Dermatología
DI	Diabetología
DI	Diagnóstico por Imágenes
DL	Diagnóstico por Laboratorio
EdM	Educación Médica
E	Emergentología
EM	Endocrinología y Metabolismo
En	Enfermería
Ep	Epidemiología
F	Farmacología
Fi	Fisiatría
FI	Flebología
G	Gastroenterología
GH	Genética Humana
Ge	Geriatría
He	Hematología
I	Infectología
IB	Informática Biomédica
In	Inmunología
K	Kinesiología
MT	Medicina del Trabajo
MD	Medicina Deportiva
MF	Medicina Familiar
MFa	Medicina Farmacéutica
MI	Medicina Interna
ML	Medicina Legal
MN	Medicina Nuclear
MR	Medicina Reproductiva
MV	Medicina Veterinaria
NM	Nefrología y Medio Interno
N	Neumonología
Nc	Neurocirugía
Ne	Neurología
Nu	Nutrición
OG	Obstetricia y Ginecología
Od	Odontología
O	Oftalmología
On	Oncología
OT	Ortopedia y Traumatología
OO	Osteoporosis y Osteopatías Médicas
OI	Otorrinolaringología
P	Pediatría
R	Reumatología
SM	Salud Mental
SP	Salud Pública
To	Toxicología
T	Trasplantes
U	Urología

Artículos originales

Identificación de las especies de *Candida* en las infecciones sanguíneas

La identificación de las especies de *Candida* es importante ya que las especies no albicans son cada vez más numerosas y resistentes a los fármacos antimicóticos. El objetivo del estudio fue aislar e identificar diferentes especies de *Candida* asociadas con candidemia y analizar su patrón de susceptibilidad a los antimicóticos.
V Gupta, A Malhotra, D Chhina, A Singh



719

Consecuencias do pênfigo no desempenho ocupacional e na (en el desempeño laboral y en la) participação social dos (de los) pacientes

O pênfigo provoca um impacto na (El pênfigo produce un impacto en la) qualidade de vida dos pacientes, principalmente em relação aos aspectos emocionais, dor e estado geral de saúde (en relación con los aspectos emocionales, el dolor y el estado general de salud).

F Caetano Martins Silva e Dutra, M Correa do Prado,
G Pires da Silva Borges, E Kososki, F Caetana Martins Silva



727

Revisiones

El hexaclorobenceno como factor de riesgo en el cáncer de mama

El hexaclorobenceno es un contaminante ambiental ampliamente distribuido y un desorganizador endocrino. Su exposición crónica en los seres humanos produce porfiria, síntomas neurológicos, alteraciones inmunológicas y disfunciones tiroideas.
AS Randi, CA Pontillo, CM Cocca, NV Miret, C Ventura,
LV Zárate, FA Chiappini, L Álvarez, DL Kleiman de Pisarev



734

El síndrome urémico hemolítico y manejo renal de proteínas

Clásicamente, se ha descrito que el mecanismo del daño renal en el síndrome urémico hemolítico es una microangiopatía trombótica. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la fisiopatología de este síndrome es más compleja de lo que se creía ya que la alteración tubular desarrollada conlleva fallas en el mecanismo de endocitosis de proteínas, las cuales se suman a las eliminadas por las alteraciones a nivel de la barrera de filtración.

F Ochoa, A Seyahian, E Zotta



743

Contrapuntos científicos

Importante correlación entre el estado de la vitamina D y la densidad mineral ósea en la anorexia nerviosa

En las pacientes con anorexia nerviosa existe una fuerte correlación entre el estado de vitamina D y la densidad mineral ósea de la cadera. La magnitud de la asociación no se modifica al considerar el índice de masa corporal o el peso corporal.

MB Pires (Miramar, Argentina)



749

Papernet SIIC

El impacto del tratamiento de la encefalopatía hepática mínima en el pronóstico a largo plazo

La detección a encefalopatía hepática mínima es esencial por su relación con la encefalopatía hepática clínica, la alteración de la habilidad para conducir, el mayor riesgo de caídas, la alteración de la calidad de vida, la progresión más acelerada de la cirrosis y la supervivencia.

M Romero Gómez



752

Validação externa para o risco (el riesgo) de recorrência e progressão do câncer de bexiga não músculo invasivo (cáncer de vejiga no músculo invasivo)

O câncer de bexiga (El cáncer de vejiga) é o sétimo tumor mais comum diagnosticado na população masculina e o décimo primeiro quando considerado ambos os gêneros (cuando se consideran ambos sexos).

G Almeida



752



Línea Cardiológica Argentina

Acompañando al profesional
desde siempre.

Dilatrend[®]
CARVEDILOL

RAC**RVAL**[®]
valsartan

ROXOLAN[®]
ROSUVASTATINA

Nebilet[®]
nebivolol

Kinfil[®]
ENALAPRIL

COROVAL[®]
AMLODIPINA

NORANAT[®]
INDAPAMIDA

ERROLON[®]
FUROSEMIDA

Presiam[®]
ZOFENOPRIL



Argentina

www.argentia.com.ar

 Laboratorios Argentina  @NovaArgentina

Efecto de una combinación de nutrientes e inhibidores del crecimiento bacteriano sobre el desarrollo de *Salmonella*

La mezcla de bases nutritivas de diferentes orígenes y las sales biliares como inhibidor de crecimiento de bacterias grampositivas resulta una combinación eficaz para promover el crecimiento de *Salmonella* cuando estas bacterias se encuentran a baja concentración.

I Alfonso Valdés

752



Casos clínicos

Plasmocitoma extramedular nasofaríngeo: informe de un caso

El plasmocitoma extramedular de nasofaringe es una neoplasia de células plasmáticas inusual, que comprende un 4% de las neoplasias no epiteliales a este nivel. Aparece como una lesión única, de color rojo violáceo, en varones mayores de 40 años y puede ocasionar epistaxis.

E Sánchez Legaza, R Guerrero Cauqui,

C Benítez García, R Gallego Gallegos

753



Entre expertos

Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del Estudio HOPE-3

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de incapacidad y muerte en el mundo actual; el incremento en la prevalencia de los factores de riesgo, como diabetes, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión arterial y estrés, contribuye a ello. La adhesión a los tratamientos y a las indicaciones permite reducir un 25% los eventos cardiovasculares graves.

AM Cafferata

757



Crónicas de autores

Irradiación en accesos vasculares en cateterismos diagnósticos

El abordaje por medio del acceso radial no produciría mayor irradiación en comparación con el abordaje por medio del acceso femoral. Sin embargo, al ser una muestra pequeña habría que evaluar con trabajos de mayor relevancia y evaluar si se puede reproducir dichos valores.

J Iravedra

763



Analgesia multimodal posoperatoria en cirugía ortognática

El presente trabajo indica que la analgesia multimodal posoperatoria en pacientes intervenidos mediante cirugía ortognática tiene buenos resultados con el uso de lidocaína con epinefrina al 2% y 30 mg de ketorolac, limitando el uso de analgésicos narcóticos.

M Cazar Almache

764



La utilidad del seguimiento tomográfico de linfoma no Hodgkin en estadio temprano

El seguimiento con tomografía de cuerpo entero en los linfomas no Hodgkin en estadio precoz es pauta habitual. Sin embargo, la mayoría de las recaídas se detectan clínicamente, generándose una exposición considerable a radiación, sin utilidad demostrada.

E Riva

765



La dinámica sociocultural influye en las vías de atención de los niños con trastorno del desarrollo

Socio-cultural dynamics influence care pathways in children with developmental disorder

Los niños con trastorno específico del aprendizaje comparten obstáculos similares en las vías de atención que aquellos con retardo mental. La dinámica sociocultural cumple un papel en la búsqueda de atención.

S Chakraborty

766



El estrés del retículo endoplasmático en la isquemia cerebral

Endoplasmic reticulum stress in brain ischemia

El estrés de retículo endoplasmático ejerce efectos significativos en el daño cerebral isquémico. Por lo tanto, la preservación de la homeostasis de este sistema sería crucial para la supervivencia de las neuronas isquémicas; distintos niveles de estrés del retículo endoplasmático determinan destinos celulares divergentes.

F Li

768



Relación entre la rinosinusitis crónica y el síndrome metabólico

The relationship between chronic rhinosinusitis and metabolic syndrome

La rinosinusitis crónica fue más común en los pacientes con síndrome metabólico, y especialmente en los enfermos con rinitis alérgica, en comparación con los sujetos sin síndrome metabólico. Por lo tanto, la rinosinusitis crónica debería ser considerada en los enfermos con síndrome metabólico y rinitis alérgica.

KS Kim

770



Red Científica Iberoamericana

Adecuación de los criterios de internación en hospitales pediátricos

MD Bilkis

772



Leptospirosis: enfermedad zoonótica endémica en América

M Torres Castro, S Hernández Betancourt, Agudelo Florez, E Arroyave Sierra, J Zavala Castro, FI Puerto

763



La resistencia psicológica al uso de insulina en Venezuela

JP González Rivas, M Paoli, R García Santiago, MV Avendaño, M Lobo

781



Colegas informan

786

Cartas a SIIC

792

Instrucciones para los autores

794

Salud al margen

796

EAU THERMALE Avène

XeraCalm A.D

EL PROGRAMA
DE CUIDADO EMOLIENTE
ANTI-ECCEMA
EFICAZ EN EL PRURITO

• ALTA TOLERANCIA

• DISMINUCIÓN RÁPIDA
Y SIGNIFICATIVA DEL PRURITO
a partir del día 15¹

DÍA 15	DÍA 28	¹ p<0.0001 vs. día 0
- 49%	- 75%	PRURITO

• EFICACIA CLÍNICA CONFIRMADA
NIÑOS ADULTOS



Foto tomada tras 10 días de aplicación de la Crema rehidratante XeraCalm A. D. Estudio realizado en 22 pacientes con dermatitis atópica leve a moderada y adultos comprendidos entre 7 meses y 9 años.

Foto tomada tras 21 días de aplicación del Bálsamo rehidratante XeraCalm A. D. Estudio realizado en 50 pacientes con dermatitis atópica leve a moderada y niños comprendidos entre 19 y 30 años.

¹ Estudio clínico internacional, realizado en 53 niños con atopía y estudio comprendido entre 1 y 4 años (SCORAD + 20), 2 aplicaciones/día del bálsamo rehidratante durante 28 días. Evaluación del prurito por EVA.

ORIGEN: FRANCIA • VENTA EXCLUSIVA EN FARMACIAS • CENTRO DE ATENCIÓN AL PROFESIONAL: 0800-333-5509

Laboratoires dermatologiques
Avène
PARIS

www.eau-thermale-avene.com.ar
www.pierre-fabre.com.ar


Pierre Fabre

Especialidades

A	Allergy
An	Anesthesiology
AP	Anatomo-Pathology
Ba	Biochemistry
B	Bioethics
IB	Bioinformatics
C	Cardiology
D	Dermatology
DI	Diabetology
E	Emergentology
EM	Endocrinology and Metabolism
Ep	Epidemiology
MF	Family Medicine
Fi	Phlebology
Fi	Fisiatry
G	Gastroenterology
GH	Geneticsa
Ge	Geriatrics
OG	Gynaecology and Obstetrics
He	Haematology
AH	Health Care Management
DI	Imaging Diagnosis
I	Infectious Diseases
In	Inmunology
CI	Intensive Care
MI	Internal Medicine
K	Kinesiology
DL	Laboratory Diagnosis
ML	Legal Medicine
EdM	Medical Education
SM	Mental Health
NM	Nephrology
N	Neumonology
Ne	Neurology
Nc	Neurosurgery
MN	Nuclear Medicine
En	Nursing
Nu	Nutrition
Od	Odontology
On	Oncology
O	Ophthalmology
OT	Orthopedics and Traumatology
OO	Osteoporosis and Bone Disorders
OI	Otorrinolaryngology
P	Paediatrics
MFa	Pharmaceutical Medicine
F	Pharmacology
AP	Primary Care
SP	Public Health
MR	Reproductive Medicine
R	Rheumatology
MD	Sports Medicine
Ci	Surgery
To	Toxicology
T	Transplants
U	Urology
MV	Veterinary
MT	Medicine Workers Health

Página

Originals

Characterization of *Candida* species in blood stream infections

V Gupta, A Malhotra, D Chhina, A Singh

719



Consequences of pemphigus in occupational performance and social participation of patients

da Silva Borges, E Kososki, F Caetana Martins Silva

727



Revisions

Hexachlorobenzene as a risk factor in breast cancer

AS Randi, CA Pontillo, CM Cocca, NV Miret, C Ventura, LV Zárate, FA Chiappini, L Álvarez, DL Kleiman de Pisarev

734



Hemolytic uremic syndrome and protein renal handling

F Ochoa, A Seyahian, E Zotta

743



Scientific counterpoints

Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa

MB Pires (Miramar, Argentina)

749



SIIC Papelnet

752

Case reports

Nasopharyngeal extramedullary plasmocytoma: case report

E Sánchez Legaza, R Guerrero Cauqui, C Benítez García, R Gallego Gallegos

753



Expert to expert

Cardiovascular disease: analysis of results of the HOPE-3 trial

AM Cafferata

757



Authors' chronicles

763

Red Científica Iberoamericana (Ibero-American Scientific Net)

Criteria for admission to pediatric hospitals

MD Bilkis

772



Leptospirosis: zoonotic disease endemic to America

M Torres Castro, S Hernández Betancourt, P Agudelo Florez, E Arroyave Sierra, J Zavala Castro, FI Puerto

778



Psychological resistance to the use of insulin in Venezuela

JP González Rivas, M Paoli, R García Santiago, MV Avedaño, M Lobo

781



Colleagues inform

786

Letters to SIIC

792

Guidelines for authors

794

Beyond health

796

Identificación de las especies de *Candida* en las infecciones sanguíneas

Characterization of Candida species in blood stream infections

Veenu Gupta

Médica, Profesora, Dayanand Medical College & Hospital, Ludhiana, India

Anchal Malhotra, Médica, Dhiraj Hospital, Pipariya, Waghodia Gujarat, India

Deepinder Chhina, Médica, Dayanand Medical College & Hospital, Ludhiana, India

Akashdeep Singh, Médico, Dayanand Medical College & Hospital, Ludhiana, India

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/experto.php/154072

Recepción: 5/3/2017 - Aprobación: 6/4/2018
Primera edición, www.siicsalud.com: 2/5/2018

Enviar correspondencia a: V. Gupta,
Dayanand Medical College & Hospital, 141001,
Ludhiana, India
vsunilgupta@rediffmail.com



Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/154072

Abstract

Introduction: *Candidemia* has become an important bloodstream infection that is frequently associated with high rates of mortality and morbidity. *Candida* species account for 70-80% of invasive bloodstream fungal infections and represent the fourth most common nosocomial bloodstream infections. The identification of *Candida* species is important as the number of non *albicans* *Candida* species is increasing and they are becoming more resistant to antifungal drugs. The aim of the study was to isolate and identify various *Candida* species associated with candidemia and to study their antifungal susceptibility pattern. **Materials and methods:** Patients suspected of having BSI were enrolled on a one-year prospective study. Patient's demographic details, duration of hospital stay, associated risk factors and outcome were studied. Blood samples were analyzed by BactAlert automated system. Identification and antifungal susceptibility testing of yeasts was done using VITEK-2 compact system. **Results:** Of 3146 blood cultures received, *Candida* species were isolated in 30 samples (0.9%). The majority of candidemia cases were in males (66%). The most common risk factors were use of broad spectrum antibiotics, central line and mechanical ventilation. Among the yeast isolates, non *albicans* *Candida* species were predominant (60%) compared to *C. albicans* (40%). *Candida albicans* showed 100% susceptibility to azoles and amphotericin whereas non *albicans* *Candida* species showed resistance. Of these 30 patients, 5 patients died. **Conclusion:** Prevalence of non *albicans* *Candida* was greater than *C. albicans* and cases were more resistant to antifungal drugs. Therefore surveillance for candidemia should be carried out in hospitalized patients.

Key words: candidemia, *Candida albicans*, non *albicans* *Candida*, antifungal, *Candida*

Resumen

Introducción: La candidemia se convirtió en una infección importante del torrente sanguíneo que se asocia frecuentemente con índices elevados de mortalidad y morbilidad. Las especies de *Candida* generan del 70% al 80% de las infecciones micóticas invasivas del torrente sanguíneo y son la cuarta causa más frecuente de infecciones hospitalarias del torrente sanguíneo. La identificación de las especies de *Candida* es importante, ya que las especies no *albicans* son cada vez más numerosas y resistentes a las drogas antimicóticas. El objetivo del estudio fue aislar e identificar diferentes especies de *Candida* asociadas con candidemia y analizar su patrón de susceptibilidad a los antimicóticos. **Materiales y métodos:** Los pacientes con sospecha de infecciones del torrente sanguíneo (ITS) fueron reclutados durante un período de un año para el estudio prospectivo. Se analizaron las características demográficas, la duración de la internación y los factores de riesgo asociados y la evolución clínica. El análisis de las muestras de sangre tuvo lugar mediante el sistema automatizado BactAlert. La identificación y la susceptibilidad antimicótica de las levaduras fueron realizadas mediante el uso de dispositivo VITEK-2. **Resultados:** Las especies de *Candida* fueron aisladas en 30 de los 3146 cultivos recibidos (0.9%). La mayoría de los casos de candidemia tuvieron lugar en hombres (66%). Los factores de riesgo más frecuentes fueron el uso de antibióticos de amplio espectro, la vía central y la ventilación mecánica. Entre las levaduras aisladas, las especies de *Candida* no *albicans* fueron predominantes (60%), en comparación con la especie *C. albicans* (40%). La especie *albicans* presentó una susceptibilidad del 100% a los azoles y la anfotericina, en tanto que las especies no *albicans* fueron resistentes. De los 30 pacientes mencionados, 5 fallecieron. **Conclusión:** La prevalencia de *Candida* no *albicans* fue mayor en comparación con la prevalencia de *Candida albicans*. Las especies no *albicans* fueron más resistentes a los antimicóticos. En consecuencia, los pacientes internados deberían ser evaluados para identificar la candidemia.

Palabras clave: candidemia, *Candida*, *Candida* no *albicans*, antimicótico, *Candida albicans*

Introduction

Blood stream infections (BSI) caused by various *Candida* species have been reported from many countries worldwide and are a significant cause of morbidity and mortality in hospitalized patients. *Candida* bloodstream infections constitute the vast majority of nosocomial fungal infections.

Candida species are the fourth most common cause of bloodstream infections and are the leading cause of invasive fungal infections among hospitalized patients.^{1,2} Candidemia is a life threatening fungal infection associated with a mortality rate of 38%. It also

Introducción

Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) provocadas por diferentes especies de *Candida* fueron informadas en muchos países y son una causa significativa de morbilidad y mortalidad entre los pacientes hospitalizados. Las infecciones sanguíneas provocadas por *Candida* constituyen la gran mayoría de las infecciones micóticas hospitalarias. Las especies de *Candida* representan la cuarta causa más común de infecciones del torrente sanguíneo y la causa principal de infecciones micóticas invasivas en pacientes hospitalizados.^{1,2} La candidemia es una infección micótica que pone en riesgo la vida del paciente y se asocia con un ín-

prolongs hospital stays by as much as 30 days and increases the cost of medical care.³ Several retrospective studies have demonstrated that a number of predisposing factors are responsible for spread of *Candida* infections in the intensive care unit (ICU).⁴⁻⁶ The frequent use of antibiotics, central venous catheters and other invasive devices, abdominal surgery and prolonged stay in the ICU puts patients at a high risk of infection with *Candida*.⁷ *Candida* BSIs are a well-recognized cause of morbidity and mortality among the critically ill. Though the crude mortality varies between studies, most authors report high percentages (39%-60%) and excess financial burden.^{8,9}

More than 90% of the invasive infections due to *Candida* are attributed to five species: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* and *C. krusei*. However, the list of new species of *Candida* isolated from clinical specimens continues to grow every year.⁵ This is due to the fact that clinical microbiology laboratories worldwide are using commercially available identification methods to supplement the conventional methods of identification. *C. albicans* has been the most common species of *Candida* isolated from BSI worldwide.

A number of surveillance programs in the 1990s gave the percentage prevalence of *C. albicans* as ranging from 50% (in the SENTRY surveillance program 1997-2000) to as much as 71% (Fungal Disease Registry, Canada 1992-1994).¹⁰ Historically, *C. albicans* is the most common cause of candidemia worldwide. However, in recent years, some studies have reported an increase of candidemia due to non-*albicans* *Candida* species, with the threat of increased mortality and antifungal drug resistance.¹¹⁻¹² The intrinsic and emerging resistance to azoles actually represents a major challenge for empirical therapeutic and prophylactic strategies.¹³

With the emergence of non-*albicans* species of *Candida* worldwide, especially *C. glabrata* and *C. krusei*, antifungal drug resistance has become a major cause of concern in the management of candidemia. Resistance to fluconazole and other triazoles is very high among these species of *Candida*.⁵ Other non-*albicans* *Candida* species like *C. tropicalis* and *C. parapsilosis* have been found to have variable susceptibility pattern to the azole group of drugs. There have been a few reports of *Candida* species being resistant to amphotericin B and echinocandins also.¹⁴

The increasing incidence of candidemia due to non-*albicans* species and emergence of antifungal resistance necessitates the formulation of empirical therapy for treatment of patients suffering from candidemia and antifungal prophylaxis for patients at risk of developing the infection.^{15,16}

Early and prompt diagnosis, proper treatment and prevention of candidemia pose a major challenge for microbiologists and clinicians worldwide. The knowledge of current prevalent strain and their drug resistance profile are key determinants in the selection of appropriate antifungal prophylaxis and empirical therapy. Therefore, the study was conducted to determine the current prevalence of candidemia among patients admitted to ICU and antifungal resistance profile of the isolates.

Materials and methods

During one year prospective study (June 2014-May 2015) at Dayanand Medical College & Hospital, suspected patients of BSI admitted in various intensive care units were enrolled.

dice de mortalidad del 38%. Además, prolonga la estada hospitalaria unos 30 días y aumenta el costo de atención.³ En diferentes estudios retrospectivos se demostró la existencia de factores predisponentes responsables de la diseminación de las infecciones provocadas por *Candida* en la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁴⁻⁶ El uso frecuente de antibióticos, el catéter venoso central y otros dispositivos invasivos, la cirugía abdominal y la internación prolongada en la UCI incrementan el riesgo de infección por *Candida*.⁷ Las ITS provocadas por *Candida* son una causa reconocida de morbilidad y mortalidad entre los pacientes graves. Aunque la mortalidad neta varía entre los estudios, la mayoría de los autores informan porcentajes elevados (39% al 60%) y un exceso de carga económica.^{8,9} Más del 90% de las infecciones invasivas generadas por *Candida* se atribuyen a cinco especies: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. No obstante, la lista de especies nuevas de *Candida* aisladas de muestras clínicas crece cada año.⁵ Esto se debe a que los laboratorios de microbiología clínica de todo el mundo emplean métodos de identificación comerciales para complementar los métodos clásicos de identificación. *Candida albicans* ha sido la especie de *Candida* aislada con mayor frecuencia en presencia de ITS en todo el mundo. Diferentes programas de vigilancia aplicados en la década de 1990 arrojaron porcentajes de prevalencia de infección por *C. albicans* que oscilaron entre el 50% (en el programa de vigilancia SENTRY, de 1997-2000) y el 71% (Fungal Disease Registry, Canadá 1992-1994).¹⁰ Clásicamente, *C. albicans* es la causa más frecuente de candidemia a nivel mundial. No obstante, en los últimos años, en algunos estudios se informó un aumento de los casos de candidemia debido a especies de *Candida* no *albicans*, con el consiguiente riesgo de incremento de la mortalidad y de la resistencia a los antimicóticos.^{11,12} En la actualidad, la resistencia intrínseca y emergente a los azoles representa un desafío para la aplicación de estrategias terapéuticas preventivas y empíricas.¹³ Con la emergencia de especies de *Candida* no *albicans* a nivel mundial, especialmente *C. glabrata* y *C. krusei*, la resistencia a los antimicóticos se convirtió en uno de los principales motivos de preocupación para el tratamiento de los pacientes con candidemia. La resistencia al fluconazol y a otros azoles es muy elevada entre dichas especies de *Candida*.⁵ Otras especies de *Candida* no *albicans*, como *C. tropicalis* y *C. parapsilosis* tienen un patrón de susceptibilidad variable a los azoles. Existen pocos datos que indiquen la resistencia de las especies de *Candida* a la anfotericina B y a las equinocandinas.¹⁴ La incidencia creciente de candidemia debida a especies no *albicans* y la emergencia de resistencia a los antimicóticos indican la necesidad de formular un tratamiento empírico para los pacientes con candidemia y para la profilaxis antimicótica de aquellos con riesgo de presentar la infección.^{15,16} El diagnóstico temprano y oportuno, el tratamiento apropiado y la prevención de la candidemia suponen un desafío importante para los microbiólogos y los médicos en todo el mundo. El conocimiento de la cepa prevalente en la actualidad y de su perfil de resistencia farmacológica son determinantes clave de la selección de la profilaxis antimicótica y del tratamiento empírico. En consecuencia, el estudio fue realizado para definir la prevalencia actual de candidemia entre los pacientes internados en una UCI y el perfil de resistencia antimicótica de las muestras aisladas.

Materiales y métodos

Durante un año de estudio prospectivo (junio de 2014 a mayo de 2015) en el Dayanand Medical College & Hospital, se reclutaron los pacientes con sospecha de ITS inter-

Patient's demographic details such as age, sex, duration of hospital stay, associated risk factors such as CVC, mechanical ventilation, steroid therapy, total parenteral nutrition, immunocompromised conditions like diabetes, malignancy etc and outcome were studied.

Blood samples were collected from patients after all aseptic precautions. Blood and body fluid culture was done by Bac-T alert and Bactec automated systems. The blood culture bottles were incubated till the bottle flagged positive by the system or for a maximum period of 7 days. Broth from positive bottles was smeared and Gram-stained, and sub-cultured on Sabouraud's dextrose agar (SDA) medium and incubated aerobically at 37 °C for 24-48 hours.

Candida isolates, characterized by smooth, creamy and pasty appearance of colonies on SDA, were subjected to speciation by Germ tube test, sugar fermentation test. An episode of candidemia was identified when the candida was isolated from the blood culture of the patient. Yeast identification was done by YST cards which were processed by VITEK-2 instrument antifungal susceptibility testing of yeasts was done as per CLSI guidelines using YST-AST cards which contained amphotericin B, fluconazole, voriconazole, caspofungin and flucytosine.¹⁷ Data was analyzed for statistical significance between various sub-groups using Z-test of proportion. P value < 0.05 was taken as statistically significant. Ethical clearance was taken from Institutional Ethics Committee.

Results

Out of 3146 blood cultures received in our laboratory during the study period, Candida species were isolated in 30 (0.9%) blood cultures.

Out of 30 candidemia cases, 66% were males and 34% were females. Age of patients having candidemia ranged from 19 years to 88 years with a mean of 51.6 years (Figure 1). The length of ICU stay ranged from 4 days to 92 days with a mean of 22.8 days. The most common risk factors were urinary catheterization (90%), use of broad spectrum antibiotics (90%), central line (70%) and mechanical ventilation (46.7%). Out of 30 candidemia cases, 22 were primary candidemia whereas 8 had concomitant candiduria (6 cases) and soft tissue infection (2). Among the yeast isolates, non albicans Candida species were predominant (60%) compared to C. albicans (40%). Among non albicans, C. tropicalis was commonest followed by C. parapsilosis (Figure 2). Candida isolates showed resistance to fluconazole (13.8%) and 3.4% resistance to each voriconazole, caspofungin

and in diferentes UCI. Se estudiaron las características demográficas de los pacientes como la edad y el sexo, la duración de la internación, los factores de riesgo asociados como el uso de un catéter venoso central, la ventilación mecánica, el tratamiento con esteroides, la nutrición parenteral total, las enfermedades con compromiso inmunitario como la diabetes o el cáncer y la evolución clínica. Las muestras de sangre fueron tomadas en todos los pacientes con las precauciones de asepsia pertinentes. Los cultivos de sangre y líquidos se realizaron mediante los sistemas automatizados Bac-T alert y Bactec. Los recipientes para el cultivo sanguíneo se incubaron hasta la obtención de una marcación positiva por parte del sistema o un período máximo de siete días. Las muestras provenientes de los cultivos positivos fueron extendidas y evaluadas mediante la tinción de Gram, subcultivadas en el medio agar dextrosa de Sabouraud (ADS) e incubadas en un entorno aeróbico a 37 °C durante 24 a 48 horas. Las muestras de Candida, caracterizadas por colonias de apariencia lisa, cremosa y pastosa en el medio ADS, se evaluaron para su determinación específica mediante la prueba del tubo germinal y de fermentación de azúcares. El episodio de candidemia fue identificado ante el aislamiento de Candida en el cultivo de sangre del paciente. Para identificar las levaduras se emplearon las tarjetas YST procesadas por el dispositivo VITEK-2. La susceptibilidad de las levaduras ante los antimicrobicos fue analizada de acuerdo con las recomendaciones del Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI) mediante el uso de las tarjetas YST-AST que contienen anfotericina B, fluconazol, voriconazol, caspofungina y flucitosina.¹⁷ Los datos fueron analizados desde el punto de vista estadístico para conocer las diferencias entre los subgrupos mediante la prueba de la Z de comparación de proporciones. Un valor de p < 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Las cuestiones éticas se evaluaron de acuerdo con los criterios del Institutional Ethics Committee.

Resultados

Las especies de Candida fueron aisladas en 30 (0.9%) casos de los 3146 cultivos de sangre recibidos en nuestro laboratorio durante el período de estudio. De esos 30 pacientes con candidemia, el 66% eran hombres, y el 34%, mujeres. La edad de los pacientes que presentaron candidemia varió entre 19 y 88 años, con una media de 51.6 años (Figura 1). La duración de la internación en la UCI fue de entre 4 y 92 días, con una media de 22.8 días. Los factores de riesgo más frecuentes fueron el cateterismo urinario (90%), el uso de antibióticos de amplio espectro (90%), la vía central (70%) y la ventilación mecánica (46.7%). De los 30 casos de candidemia, 22 fueron primarios, en tanto que ocho presentaron can-

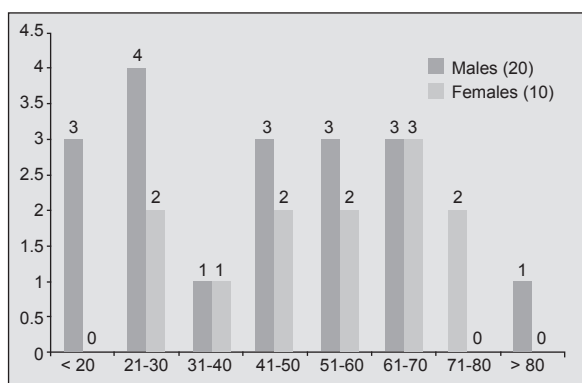


Figure 1. Age and sex wise distribution of patients with candidemia (n = 30)

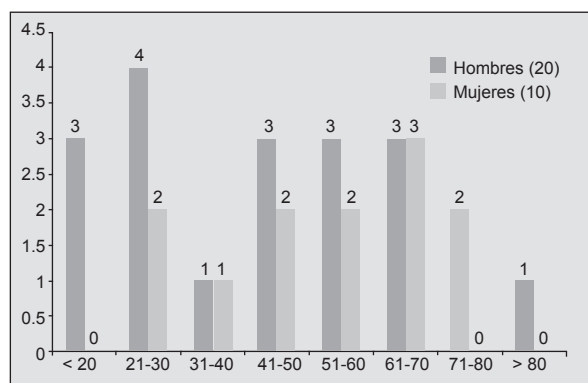


Figura 1. Distribución de los pacientes con candidemia según la edad y el sexo (n = 30).

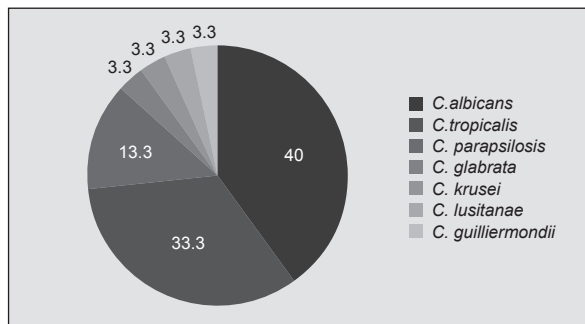


Figure 2. Distribution of various yeast isolates in candidemia cases (n = 30)

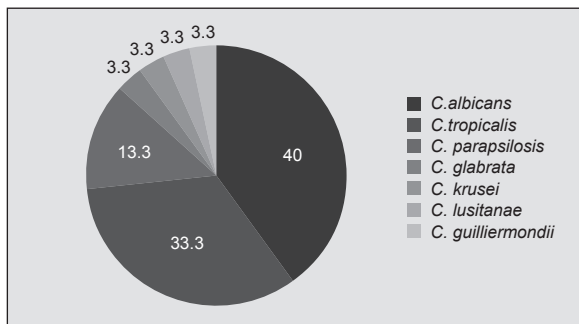


Figura 2. Distribución de las diferentes especies aisladas en los pacientes con candidemia (n = 30).

Table 1. Antifungal susceptibility of yeast isolates (n = 30).

Yeast	Fluconazole n (%)	Voriconazole n (%)	Caspofungin n (%)	Amphotericin B n (%)	Flucytosine n (%)
<i>C. albicans</i> (n = 12)	12 (100)	12 (100)	11 (91.6)	12 (100)	12 (100)
<i>C. tropicalis</i> (n = 10)	8 (80)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
<i>C. parapsilosis</i> (n = 4)	2 (50)	4 (100)	4 (100)	3 (75)	4 (100)
<i>C. glabrata</i> (n = 1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. krusei</i> (n = 1)	-	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. guilliermondii</i> (n = 1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. lusitanae</i> (n = 1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Total (n = 30)	25 (86.2)	29 (96.6)	29 (96.6)	29 (96.6)	30 (100)

Table 2. Comparison of antifungal susceptibility of *albicans* and non-*albicans* *Candida*.

Isolates	Number (%)	Fluconazole	Voriconazole	Caspofungin	Amphotericin B	Flucytosine
<i>C. albicans</i>	12 (40)	12 (100)	12 (100)	11 (91.6)	12 (100)	12 (100)
Non <i>albicans</i> <i>Candida</i>	18 (60)	13* (76.4)	17 (94.4)	18 (100)	17 (94.4)	18 (100)
P value		0.0703	0.4065	0.2113	0.0703	-

*One isolate of *C. krusei* intrinsically resistant to fluconazole.

and amphotericin B but all isolates were susceptible to flucytosine (Table 1). *Candida albicans* showed 100% susceptibility to voriconazole, fluconazole, amphotericin whereas non *albicans* *Candida* species showed resistance to fluconazole (23.6%), voriconazole (5.6%) and amphotericin (5.6%).

Among non *albicans* *Candida* isolates, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* and *C. lusitanae* showed no resistance to antifungals tested. *Candida albicans* showed resistance to caspofungin (8.4%) as compared to non *albicans* *Candida* species. Non *albicans* *Candida* showed higher resistance and it was nearly significant statistically to fluconazole and amphotericin B (Table 2). Out of these 30 patients, 25 patients were discharged in satisfactory condition while 5 patients expired (16.6%).

Discussion

The prevalence of *Candida* species in BSI of ICU patients was 0.9% similar to reported by Giri et al. (0.65%),¹⁸ how-

ever, it was concomitant (six cases) and infection was mild (two patients). Among the isolated yeasts, *Candida* species other than *albicans* (60%), in comparison with *C. albicans* (40%). Among the non-*albicans* *Candida* species, *C. tropicalis* was the most frequent, followed by *C. parapsilosis* (Figure 2). The *Candida* cultures showed resistance to fluconazole in 13.8% of cases and resistance to voriconazole, caspofungin and amphotericin B with a frequency of 3.4% for each drug, as long as all cultures were susceptible to flucytosine (Table 1).

Candida albicans showed 100% susceptibility to voriconazole, fluconazole and amphotericin, as long as the non-*albicans* *Candida* species showed resistance to fluconazole (23.6%), voriconazole (5.6%) and amphotericin (5.6%). Among the non-*albicans* *Candida* species, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii* and *C. lusitanae* showed no resistance to the antifungals evaluated. *Candida albicans* showed resistance to caspofungin (8.4%) in comparison with non-*albicans* *Candida* species. Non-*albicans* *Candida* showed high and nearly significant resistance to fluconazole and amphotericin B (Table 2). Out of these 30 patients, 25 patients were discharged in satisfactory condition while 5 patients expired (16.6%).

Tabla 1. Susceptibilidad antimicótica de los cultivos de levaduras (n = 30).

Levadura	Fluconazol n (%)	Voriconazol n (%)	Caspofungina n (%)	Anfotericina B n (%)	Flucitosina n (%)
<i>C. albicans</i> (n = 12)	12 (100)	12 (100)	11 (91.6)	12 (100)	12 (100)
<i>C. tropicalis</i> (n = 10)	8 (80)	9 (90)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
<i>C. parapsilosis</i> (n = 4)	2 (50)	4 (100)	4 (100)	3 (75)	4 (100)
<i>C. glabrata</i> (n = 1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. krusei</i> (n=1)	-	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. guilliermondii</i> (n = 1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
<i>C. lusitanae</i> (n = 1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Total (n = 30)	25 (86.2)	29 (96.6)	29 (96.6)	29 (96.6)	30 (100)

Tabla 2. Comparación de la susceptibilidad a los antimicóticos entre las especies de *Candida albicans* y no *albicans*.

Especie aislada	Cantidad (%)	Fluconazol	Voriconazol	Caspofungina	Anfotericina B	Flucitosina
<i>C. albicans</i>	12 (40)	12 (100)	12 (100)	11 (91.6)	12 (100)	12 (100)
C. no <i>albicans</i>	18 (60)	13* (76.4)	17 (94.4)	18 (100)	17 (94.4)	18 (100)
valor de p		0.0703	0.4065	0.2113	0.0703	-

*Un cultivo de *C. krusei* con resistencia intrínseca al fluconazol.

ever a higher prevalence of 6%,¹⁹ 16%,²⁰ 18%²¹ was observed by various authors.

In our study, the age of patients with candidemia ranged from 19 to 88 years, with mean age of 51.6 years. Similar findings have been reported in studies by Leon et al. who reported a mean age of 60 years and Laupland et al. who reported a mean age of 57.8 years in their 5-year study of invasive *Candida* infections.^{22,23} Male patients outnumbered females in our study with a male to female ratio of 2:1. Results were consistent with various studies which reported male preponderance.^{22,24,25}

The most common risk factors associated with candidemia were urinary catheterization (90%), use of broad spectrum antibiotics (90%), central line (70%) and mechanical ventilation (46.7%) similar to reported in literature¹⁸ where long term antibiotic therapy (64.1%) use of CVCs (56.4%), urinary catheters (53.9%) were common risk factors.

In our study higher percentage of non-*albicans* *Candida* (60%) was observed, in contrast *C. albicans* was predominant in various studies (50%, 53%, 64.3%).^{20,26,27}

C. albicans (40%) was the most common isolate followed by *C. tropicalis* (33.3%) from candidemia cases. Results are similar to a study done in North India by Gupta et al. where *C. albicans* (50%) was the commonest isolate while least common isolate was *C. tropicalis* (8.3%).²⁰ However different results were shown by Chander et al. and Giri et al. where *C. tropicalis* was the most common isolate (40.7%, 74.3%) followed by *C. albicans* (29.6%, 10.2%).^{18,28}

In our study, *Candida* isolates showed resistance to fluconazole (13.8%), voriconazole (3.4%) and amphotericin B (3.4%). Resistance to fluconazole was comparable with studies from AIIMS 11.7%¹⁹ and from Chennai 17.2%.²⁹ whereas higher resistance (30.8%, 36%, 50%)^{18,20,21} and low resistance (4.5% & 4.9%)^{30,31} to fluconazole was reported by various authors.

Resistance to amphotericin B among *Candida* isolates was not reported by various authors whereas Kothari et al. and Chander et al. reported 8%, 18.5% of isolates resistant to amphotericin B.^{21,28}

C. albicans showed 100% susceptibility to fluconazole, voriconazole and amphotericin, in contrast high level of resistance to fluconazole 33.3%, and voriconazole 16.6% had been reported by Gupta et al.²⁰ Non-*albicans* *Candida* species showed resistance to fluconazole (23.6%), voriconazole (5.6%) and amphotericin B (5.6%) whereas resistance of 33.3%, 66.7% and 0%, respectively was reported in literature.²⁰

To conclude, in our study non-*albicans* *Candida* species was predominant and showed higher resistance as compared to *C. albicans*. Candidemia is emerging as a significant problem in hospitalized patients especially in ICUs. Various risk factors have contributed to increase in candidemia. The increase in resistance to antifungal agents among *Candida* isolates has resulted in increased mortality and morbidity. Routine screening of *Candida* isolates to the species level followed by confirmation of resistant strains by antifungal susceptibility testing is essential, and could assist clinicians in developing important prophylactic and treatment guidelines for improved management.

anfotericina B (Tabla 2). De los 30 pacientes, 25 fueron dados de alta en condiciones satisfactorias, en tanto que cinco fallecieron (16.6%).

Discusión

La prevalencia de especies de *Candida* en las ITS de los pacientes internados en la UCI fue del 0.9%, al igual que lo informado por Giri y col. (0.65%).¹⁸ No obstante, algunos autores informaron prevalencias superiores, del 6%,¹⁹ 16%²⁰ y 18%.²¹ En nuestro estudio, la edad de los pacientes con candidemia fue de entre 19 y 88 años, con una media de 51.6 años. Los resultados de otras investigaciones fueron similares. Por ejemplo, León y col. informaron una media de edad de 60 años, y Laupland y su grupo informaron una media de 57.8 años en su estudio de cinco años de duración sobre las infecciones invasivas provocadas por *Candida*.^{22,23} En nuestro estudio, los hombres fueron más numerosos que las mujeres, con una relación entre los dos sexos de 2:1, respectivamente. Los resultados coincidieron con lo informado en otras investigaciones sobre el predominio de los pacientes de sexo masculino.^{22,24,25} Los factores de riesgo más frecuentes asociados con la candidemia fueron la cateterización urinaria (90%), el uso de antibióticos de amplio espectro (90%), la vía central (70%) y la ventilación mecánica (46.7%), al igual que lo informado en otros trabajos¹⁸ en los que el tratamiento antibiótico a largo plazo (64.1%), el uso de un catéter venoso central (56.4%) y de un catéter urinario (53.9%) fueron factores de riesgo frecuentes. En nuestro estudio se observó un porcentaje más elevado de *Candida* no *albicans* (60%). En cambio, *C. albicans* fue el agente predominante en diferentes investigaciones (50%, 53%, 64.3%).^{20,26,27} *Candida albicans* (40%) fue el agente aislado más frecuentemente en los casos de candidemia, seguido por *C. tropicalis* (33.3%). Los resultados fueron similares a los hallados en un estudio realizado en el norte de India por Gupta y col., donde *C. albicans* (50%) fue el organismo aislado con mayor frecuencia, en tanto que el encontrado menos frecuentemente fue *C. tropicalis* (8.3%).²⁰ Sin embargo, Chander y col. y Giri y su equipo obtuvieron resultados diferentes, ya que *C. tropicalis* fue el patógeno más frecuente (40.7%, 74.3%) seguido por *C. albicans* (29.6%, 10.2%).^{18,28} En nuestro estudio, los cultivos de *Candida* presentaron resistencia al fluconazol (13.8%), al voriconazol (3.4%) y a la anfotericina B (3.4%). La resistencia al fluconazol fue comparable frente a la hallada en trabajos realizados en el AIIMS (11.7%)¹⁹ y en Chennai (17.2%),²⁹ en tanto que Gupta y colegas informaron un nivel mayor de resistencia (30.8%, 36%, 50%)^{18,20,21} y otros autores comunicaron una resistencia baja al fluconazol (4.5%, 4.9%).^{30,31} Diferentes autores no informaron resistencia a la anfotericina B en cultivos de *Candida*, en tanto que Kothari y colaboradores y Chander y su grupo informaron un 8% de resistencia en el 18.5% de los cultivos.^{21,28} *Candida albicans* presentó un 100% de susceptibilidad al fluconazol, al voriconazol y a la anfotericina. En cambio, en otros estudios se informó un nivel elevado de resistencia al fluconazol (33.3%) y al voriconazol (16.6%).²⁰ Las especies de *Candida* no *albicans* presentaron resistencia al fluconazol (23.6%), al voriconazol (5.6%) y a la anfotericina B (5.6%), mientras que en otros trabajos se informó una resistencia del 33.3%, del 66.7% y de 0%, respectivamente.²⁰

Para concluir, en nuestro estudio predominaron las especies de *Candida* no *albicans*, las cuales mostraron un nivel mayor de resistencia en comparación con *C. albicans*. La candidemia es un problema significativo y creciente en

pacientes hospitalizados, especialmente en la UCI. Existen diferentes factores de riesgo que contribuyeron al aumento de la frecuencia de candidemia. El incremento de la resistencia a los antimicóticos en los cultivos de *Candida* resultó en un aumento de la mortalidad y la morbilidad. La detección sistemática de rutina de las especies de *Candida*, seguida por la confirmación de las cepas resistentes mediante pruebas de sensibilidad a los antimicóticos es fundamental y puede ser de ayuda para elaborar recomendaciones preventivas y terapéuticas y mejorar la atención.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 32:87-91, 2008.
- Cortes JA, Reyes P, Gomez CH, Cuervo SI, Rivas P, Casas CA, et al. Clinical and epidemiological characteristics and risk factors for mortality in patients with candidemia in hospitals from Bogotá, Colombia. *Braz J Infect Dis* 18:631-637, 2014.
- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 148:2642-2645, 1988.
- Méan M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Crit Care* 12:204, 2008.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 20:133-163, 2007.
- Lagrou K, Verhaegen J, Peetermans WE, De RT, Maertens J, Van WE. Fungemia at a tertiary care hospital: incidence, therapy, and distribution and antifungal susceptibility of causative species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:541-547, 2007.
- Schelenz S. Management of candidiasis in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 61:31-34, 2008.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 39:309-317, 2004.
- Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: A propensity analysis. *Clin Infect Dis* 41:1232-1239, 2005.
- Yamamura DL, Rotstein C, Nicolle LE, Loannou S. The fungal disease registry of the Canadian infectious disease society. Candidemia at selected Canadian sites: Results from the Fungal Disease Registry, 1992-1994. *Can Med Assoc J* 160:493-499, 1999.
- Oberoi JK, Watal C, Goel N, Raveendran R, Datta S, Prasad K. Non-albicans *Candida* species in blood stream infections in a tertiary care hospital at New Delhi, India. *Indian J Med Res* 136(6):997, 2012.
- Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole cross-resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 44(2):529-535, 2006.
- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 37(5):1612-1618, 2009.
- Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin Infect Dis* 42:938-944, 2006.
- Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother* 60:613-618, 2007.
- Armstrong JD. Invasive *Candida* species infection: the importance of adequate empirical antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother* 60:459-460, 2007.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard, 3rd ed., M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2008.
- Giri S, Kindo AJ, Kalyani J. Candidemia in intensive care unit patients: A one year study from a tertiary care center in South India. *JPGM* 59(3):190-195, 2013.
- Xess I, Jain N, Hasan F, Mandal P, Banerjee U. Epidemiology of candidemia in a tertiary care centre of north India: 5-year study. *Infection* 35:256-259, 2007.
- Gupta P, Prateek S, Chatterjee B, Kotwal A, Singh AK, Mittal G. Prevalence of candidemia in ICU in a tertiary care hospital in North India. *Int J Curr Microbiol App Sci* 4(6):566-575, 2015.
- Kothari A, Sagar V. Epidemiology of *Candida* bloodstream infections in a tertiary care institute in India. *Indian J Med Microbiol* 27:171-172, 2008.
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the *Candida* score for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 37:1624-1633, 2009.
- Laupland KB, Gregson DB., Church DL, Ross T, Elsayed S. Invasive *Candida* species infections: a 5 year population-based assessment. *J Antimicrob Chemother* 56:532-537, 2000.
- Ylipalossari P, Ala-Kokko T, Karhu J, Koskela M, Laurila J,

Ohtonen P, et al. Comparison of the epidemiology, risk factors, outcome and degree of organ failures of patients with candidemia acquired before or during ICU treatment. *Crit Care* 16:R62, 2012.

25. Gonzalez de Molina FJ, León C, Ruiz Santana S, Saavedra P. Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit Care* 16:R105, 2012.

26. Leroy G, Lambiotte F, Thevenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, et al. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care* 1:50, 2011.

27. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors

and outcome. *Anesth Analg* 106:523-9, 2008.

28. Chander J, Singla N, Sidhu SK, Gombar S. Epidemiology of *Candida* blood stream infections: experience of a tertiary care centre in North India. *J Infect Dev Ctries* 7:670-675, 2013.

29. Kumar CP, Sundararajan T, Menon T, Venkatesikalu M. Candidiasis in children with onco-hematological diseases in Chennai, south India. *Jpn J Infect Dis* 58:218-221, 2005.

30. Goel N, Ranjan PK, Aggarwal R, Chaudhary U, Sanjeev N. Emergence of non-*albicans* *Candida* in neonatal septicemia and antifungal susceptibility: Experience from a tertiary care center. *J Lab Physicians* 1:53-55, 2009.

31. Capoor MR, Nair D, Deb M, Verma PK, Srivastava L, Aggarwal P. Emergence of non-*albicans* *Candida* species and antifungal resistance in a tertiary care hospital. *Jpn J Infect Dis* 58:344-348, 2005.

Información relevante**Identificación de las especies de *Candida* en las infecciones sanguíneas****Respecto a la autora**

Veenu Gupta. Profesora, Departamento de Microbiología, Dayanand Medical College & Hospital (DMCH) Ludhiana, Punjab, India. Graduada, Government Medical College (GMC), Amritsar (1989) y de Pandit Bhagwat Dayal Sharma University of Health Sciences Rohtak (PTBDS PGIMS) Rohtak, India, (1998). Ha asistido a más de 65 conferencias y talleres; ha brindado cerca de 25 conferencias presentando sus investigaciones. Es miembro vitalicio de varias sociedades médicas y cuenta con 22 años de experiencia como docente. Ha supervisado a 18 estudiantes de posgrado y ha sido revisora externa en varias universidades. Áreas de interés: control de infecciones hospitalarias, micología y diagnóstico molecular.

Respecto al artículo

La identificación de las especies de *Candida* es importante ya que las especies no *albicans* son cada vez más numerosas y resistentes a los fármacos antimicóticos. El objetivo del estudio fue aislar e identificar diferentes especies de *Candida* asociadas con candidemia y analizar su patrón de susceptibilidad a los antimicóticos.

La autora pregunta

Candida es uno de los patógenos fúngicos frecuentes que provocan septicemia en pacientes hospitalizados. La candidemia puede ser provocada por diferentes especies de *Candida*.

¿Cuál de las siguientes especies de *Candida* fueron aisladas con mayor frecuencia en pacientes internados con septicemia?

- A *Candida albicans*.
- B *Candida glabrata*.
- C *Candida parapsilosis*.
- D *Candida krusei*.
- E *Candida tropicalis*.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/154072

Palabras clave

candidemia, *Candida*, *Candida* no *albicans*, antimicótico, *Candida albicans*

Key words

candidemia, *Candida albicans*, non *albicans* *Candida*, *antifungal*, *Candida*

Lista de abreviaturas y siglas

ITS, infecciones del torrente sanguíneo; UCI, unidad de cuidados intensivos; ADS, agar dextrosa de Sabouraud; CLSI, *Clinical & Laboratory Standards Institute*.

Cómo citar

Gupta V, Malhotra A, Chhina D, Singh A. Identificación de las especies de *Candida* en las infecciones sanguíneas. *Salud i Ciencia* 22(8):719-26, Dic-Mar 2018.

How to cite

Gupta V, Malhotra A, Chhina D, Singh A. Characterization of *Candida* species in blood stream infections. *Salud i Ciencia* 22(8):719-26, Dic-Mar 2018.

Orientación

Diagnóstico

Conexiones temáticas

Cuidados Intensivos, Infectología, Administración Hospitalaria, Medicina Interna

Consequências do pénfigo no desempenho ocupacional e na *(en el desempeño laboral y en la)* participação social dos *(de los)* pacientes

Consequences of pemphigus in occupational performance and social participation of patients

Fabiana Caetano Martins Silva e Dutra

Terapeuta Ocupacional, Professora, Programa de Pós-Graduação em Atenção à Saúde, Departamento de Terapia Ocupacional, Instituto de Ciências da Saúde, Uberaba, Brasil

Marina Correa do Prado, Terapeuta Ocupacional, Instituto de Reabilitação Lucy Montoro, São José do Rio Preto, Brasil

Gracyella Pires da Silva Borges, Terapeuta Ocupacional, Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE), Arcos e Formiga, Brasil

Edinara Kososki, Terapeuta Ocupacional, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brasil

Fernanda Caetana Martins Silva, Médica, Universidade Federal do Grande Dourados, Dourados, Brasil

Acceda a este artículo en **siicsalud**


Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/experto.php/154617

Recepción: 28/3/2017 - Aprobación: 10/4/2018
Primera edición: 19/4/2018

Enviar correspondencia a: Fabiana Caetano Martins Silva e Dutra, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Avenida Getúlio Guaritá, nº 159, sala 329, Uberaba, Brasil
fabianacaetanodutra@gmail.com

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de las autoras.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/154617

Abstract

Background: *Pemphigus causes an impact on patients' quality of life, especially in relation to emotional aspects, pain and general health status. This impact can be generated by the side effects of the drugs, by the dermal characteristics of the disease, and by the stigma and prejudice associated with pemphigus.*
Objectives: *To describe the socio-demographic profile, occupational performance and social participation of patients with pemphigus treated by an occupational therapy service of a philanthropic hospital in Uberaba/MG.* **Materials and methods:** *Documentary, retrospective, exploratory, descriptive and quantitative research. The medical records with socio-demographic, occupational and life habits data were evaluated, together with the occupational performance and social participation of 20 patients with pemphigus hospitalized between February 2013 and April 2015.* **Results:** *Patients were 37.7 years old on average. The majority were female, married, with incomplete elementary education and average income of R\$ 620.50. In relation to life habits, 60% were sedentary, 65% non-smokers and 70% consumed no alcoholic beverages. Half came from Minas Gerais and 25% from São Paulo. Regarding type, 45% had pemphigus vulgaris and 45% pemphigus foliaceus, with an average of 62.5 days of hospitalization. In the functional evaluation, a limitation was observed in the following areas: performance at work, mobility outside the home, social interaction, personal hygiene and house care. All presented restrictions in social participation with degrees ranging from mild to large.* **Conclusion and study limitations:** *The descriptive design and the small sample may represent limitations, so generalizations to other populations should be made with caution. Pemphigus caused restrictions in occupational performance and a large percentage of restrictions in the social participation of this population.*

Key words: pemphigus, task performance and analysis, social participation, occupational therapy, disabled persons

Resumen

Introdução: O pénfigo provoca um impacto na *(El pénfigo produce un impacto en la)* qualidade de vida dos pacientes, principalmente em relação aos aspectos emocionais, dor e estado geral de saúde *(en relación con los aspectos emocionales, el dolor y el estado general de salud)*. Este impacto pode ser gerado pelos efeitos colaterais dos *(puede ser generado por los efectos colaterales de los)* medicamentos, pelas características dérmicas da doença, e pelo estigma e preconceito associado ao *(de la enfermedad, y por el estigma y los preconceptos asociados con el)* pénfigo. **Objetivos:** Descrever o perfil sócio demográfico, o desempenho ocupacional e a participação social de pacientes com pénfigo atendidos por um serviço de terapia ocupacional de um hospital filantrópico, em Uberaba, Minas Gerais. **Materiais e métodos:** Pesquisa documental, retrospectiva, exploratória, descritiva e de natureza quantitativa. Foram avaliados prontuários com dados *(se evaluaron historiales clínicos con datos)* sócio demográficos, ocupacionais e de hábitos de vida; desempenho ocupacional e participação social de 20 pacientes com pénfigo internados entre fevereiro de 2012 e abril de 2015. **Resultados:** Média de idade *(promedio de edad)* de 37.3 anos. A maioria era do sexo feminino, casada, com ensino fundamental incompleto e renda média *(con enseñanza inicial incompleta y renta promedio)* de R\$ 620.50. Em relação aos hábitos de vida, 60% eram sedentários, 65% não fumantes e 70% não consumiam bebida alcoólica. Metade procedia *(La mitad era oriunda)* de Minas Gerais e 25% do interior de São Paulo. Quanto ao tipo *(En cuanto a la clasificación)*, 45% tinham pénfigo vulgar e 45% pénfigo foliáceo, com média de 62.5 dias de internação. Na avaliação funcional *(En la evaluación funcional)*, observou-se limitação de desempenho no trabalho, para mobilidade fora *(para movilizarse fuera)* de casa, na interação social, para higiene pessoal e cuidados com a casa. Todos apresentaram restrição na *(Todos manifestaron limitaciones en la)* participação social com graus variando de leve a grande *(con variaciones de grado leve a grave)*. **Conclusões:** O pénfigo desencadeou limitações no desempenho ocupacional e grande percentual de restrições na participação social desta clientela *(y un gran porcentaje de limitaciones en la participación social de estos pacientes)*.

Palabras clave: pénfigo, análise de desempenho de tarefas, participação social, terapia ocupacional, pessoas com incapacidade

Introdução

As doenças dermatológicas são definidas por lesões primárias que afetam a pele e pelas *(Las enfermedades dermatológicas se definen como lesiones primarias que*

afectan la piel y las) manifestações cutâneas comuns de alterações mais profundas, viscerais e sistêmicas, que podem envolver as mucosas do corpo. O pénfigo advém de um *(las mucosas del cuerpo. El pénfigo proviene de un)*

grupo de doenças autoimunes e se caracteriza como uma dermatose bolhosa de origem desconhecida, podendo afetar a pele e as mucosas (*una dermatosis ampollosa de origen desconocido, que puede afectar la piel y las mucosas*). O termo pênfigo vem do grego *pemphix* (bolha), uma referência à manifestação primária dessas doenças, e surgiu no século XVIII nos estudos de Sauvages Wichman, sendo o pênfigo vulgar e o pênfigo foliáceo as formas clínicas mais frequentes descritas na literatura.¹⁻³

Histologicamente ocorre o depósito de imunoglobulinas na superfície dos queratinócitos, atacando antígenos presentes na estrutura dos desmossomos (*en la estructura de los desmosomas*). No pênfigo foliáceo (pênfigo foliáceo endêmico ou fogo selvagem), anticorpos IgG4 reagem contra os ectodomínios da (*reaccionan contra los ectodomínios de la*) desmogleína 1 (dsg1), componente estrutural dos desmossomos. Já no pênfigo vulgar, ocorrem formação (*En el pênfigo vulgar se produce formación*) de autoanticorpos antidesmogleína 3 (anti-dsg3) na forma mucosa e de anti-dsg1 e 3 na forma mucocutânea.^{4,5}

De forma mais específica, o pênfigo foliáceo se caracteriza pela formação de vesículas intraepidérmicas com acantólise e por auto anticorpos circulantes na epiderme responsáveis pelas lesões cutâneas. No pênfigo vulgar, há formação de bolhas de diversos tamanhos (*y por autoanticuerpos circulantes en la epidermis responsables de las lesiones cutáneas. En el pênfigo vulgar hay formación de ampollas de diversos tamaños*), principalmente no revestimento da boca, nos genitais e em outras membranas mucosas. Popularmente o pênfigo é conhecido como fogo selvagem, termo usado pela população (*el pênfigo se conoce como fuego salvaje, término utilizado por la población*) para identificar a sensação de calor e ardência característica da doença.^{3,6,7} O fogo selvagem é endêmico no Brasil e apresenta padrões de acometimento familiar, o que sugere a participação ainda desconhecida de fatores (*y presenta patrones de afección familiar, lo que sugiere la participación aún desconocida de factores*) genéticos, imunológicos e/ou ambientais.

Alguns estudos apontam a influência (*Algunos estudios sugieren la influencia*) de medicamentos, queimaduras térmicas, procedimentos cirúrgicos, radiação ultravioleta, radioterapia, estresse emocional e alimentação como possíveis fatores desencadeantes da doença (*el estrés emocional y la alimentación como posibles factores desencadenantes de la enfermedad*).^{4,8} A distribuição epidemiológica do pênfigo vulgar é mundial, ocorrendo de forma semelhante em ambos os sexos e podendo acometer qualquer faixa etária (*que ocurren de forma similar en ambos sexos y puede afectar cualquier grupo etario*), com pico de incidência entre a quarta e a sexta década de vida.⁵ Já o pênfigo foliáceo é endêmico em alguns estados brasileiros como São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Goiás e Paraná. Em 2006, a prevalência da doença no Estado de Minas Gerais foi de 1.22 por 100 000 habitantes, com predominância na zona rural.^{5,9,10}

O diagnóstico do pênfigo inclui o quadro clínico, com sinal de Nikolsky positivo (descolamento da pele perilesional após fricção) [*El diagnóstico de pênfigo incluye el cuadro clínico, con signo de Nikolsky positivo (desprendimiento de la piel perilesional después de la fricción)*] e pode ser confirmado por meio de avaliação histopatológica e realização de imunofluorescência direta (IFD), indireta (IFI), ou ELISA.¹¹ O tratamento médico baseia-se no uso de glicocorticoides em altas doses, gerando efeitos colaterais múltiplos (*El tratamiento médico se basa en el uso*

de glucocorticoides en dosis altas, lo que genera efectos secundarios múltiples). Entre eles destacam-se síndrome de Cushing iatrogênica, caracterizada pela desfiguração cosmética (*moon face*, giba dorsal, estrias), ganho de peso com acúmulo de gordura centripetamente (*el aumento de peso con la acumulación de grasa centripeta*), redução da tolerância a carboidratos, fragilidade vascular, pele fina, miopatia e fraqueza muscular (*piel fina, miopatía y debilidad muscular*), hipertensão arterial, osteoporose, maior suscetibilidade a infecções, alterações psiquiátricas e outras complicações.¹²

O pênfigo provoca um impacto na qualidade de vida dos pacientes, principalmente nos aspectos emocionais, dor e estado geral de saúde (*en los aspectos emocionales, el dolor y la salud general*).¹³ Estas limitações podem ser geradas pelos efeitos colaterais dos medicamentos, pelas características dérmicas da doença e pelo estigma e preconceito, isto porque o pênfigo é popularmente associado a uma doença contagiosa, levando ao medo, à discriminação e até mesmo ao isolamento (*por las características dérmicas de la enfermedad, el estigma y el prejuicio, porque el pênfigo está popularmente asociado con una enfermedad contagiosa, lo que lleva al miedo, a la discriminación e, incluso, al aislamiento*) social do paciente.^{13,14} Estudos mostram que a visibilidade, o aspecto desfigurante, a cronicidade e o estigma contribuem para que as dermatoses tragam prejuízos importantes para o indivíduo como sentimentos de inadequação e de baixa autoestima (*el aspecto desfigurante, la cronicidad y el estigma contribuyen a que las dermatosis conlleven a perjuicios importantes para el individuo como sentimientos de inadecuación y de baja autoestima*), restrições na participação social e perda de qualidade de vida.¹⁴⁻¹⁷

Este contexto se apresenta como um desafio ao cuidado da pessoa com pênfigo, aumentando a complexidade e exigindo um maior preparo dos serviços de saúde, com ações de cuidado voltadas também para a promoção de conforto, qualidade de vida e prevenção de agravos (*con acciones de cuidado dirigidas, también, hacia la promoción del confort, de calidad de vida y la prevención de agravios*).¹⁸ Comumente, as pesquisas voltadas para pessoas com pênfigo enfocam a fisiopatogenia e epidemiologia da doença. As publicações sobre a atuação da terapia ocupacional com indivíduos com dermatoses são escassas e, em sua maioria, restringem-se a ações voltadas para a saúde mental do paciente (*son escasas y, en su mayoría, se restringen a acciones dirigidas a la salud mental del paciente*).¹⁹ Poucas são as investigações que avaliam o impacto funcional desta condição de saúde na vida cotidiana do indivíduo.

A intervenção da terapia ocupacional com pacientes com dermatoses, em especial o pênfigo, deve englobar estratégias além da saúde mental e considerar um modelo intervenção que também centre suas ações na (*debe abarcar estrategias más allá de la salud mental y considerar un modelo de intervención que también centre sus acciones en la*) tentativa de restaurar o desempenho ocupacional e potencializar a participação social destas pessoas. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi descrever o perfil sócio demográfico, o desempenho ocupacional e a participação social de pacientes com pênfigo atendidos por um serviço de terapia ocupacional de um hospital filantrópico, em Uberaba/MG.

Materiais e métodos

Estudo de pesquisa documental, retrospectiva, exploratória, descritiva e de natureza quantitativa, aprovada

pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (CEP/UFTM) (parecer nº 2394/2012). Foram analisados pacientes diagnosticados com pêfigo atendidos por um serviço de Terapia Ocupacional em um hospital filantrópico, localizado na cidade de Uberaba, Minas Gerais, Brasil. Este hospital prestava serviços e cuidados exclusivamente a pessoas com pêfigo e o serviço de terapia ocupacional foi implantado no ano de 2012, mantendo suas atividades até junho de 2015. Neste ano, o hospital teve seus atendimentos redirecionados para atenção e (*En ese año, el hospital tuvo su atención redirigida para la asistencia y*) cuidados específicos a pacientes com doenças onco-hematológicas, não atendendo mais pessoas com condições de saúde dermatológicas.

Para este estudo foram analisados os prontuários de todos os pacientes internados no (*Para este estudio se analizaron los registros médicos de todos los pacientes internados en el*) período de fevereiro de 2012 a abril de 2015, independente do sexo e da faixa etária. Nenhum prontuário foi excluído. Na análise das informações dos prontuários foram identificadas informações sócio demográficas, ocupacionais, de hábitos de vida e da procedência dos pacientes. Também foram identificados os resultados da avaliação do desempenho ocupacional e da participação realizadas por meio dos (*También se identificaron los resultados de la evaluación del desempeño ocupacional y de la participación realizadas por medio de los*) instrumentos padronizados: Medida Canadense de Desempenho Ocupacional (COPM) e Escala de Participação (P-Scale).

As informações sócio demográficas, ocupacionais, de hábitos de vida e da procedência dos pacientes identificadas no prontuário foram: gênero, idade, estado civil, número de filhos, escolaridade, ocupação, renda, cidade de origem/procedência e hábitos de vida. Os dados sobre hábitos de vida englobavam (*ingresos, la ciudad de origen/procedencia y los hábitos de vida. Los datos sobre los hábitos de vida abarcaban*): prática de atividade física regular com duração mínima de 30 minutos e frequência de pelo menos três vezes por semana; hábito de fumar; e consumo moderado de bebida alcoólica, descrito como ingestão diária de uma dose (10 a 15 gramas de etanol) para as mulheres e duas doses para os homens (de 20 a 30 gramas de etanol).²⁰

As informações sobre desempenho ocupacional que constavam no prontuário foram mensuradas pela (*La información sobre desempeño ocupacional que constaba en el prontuario fue medida por la*) COPM, um questionário semiestruturado no qual o paciente indica as atividades de que precisa e deseja realizar, mas que não tem conseguido ou não está satisfeito com seu desempenho. Dentre o total de atividades indicadas, o paciente seleciona as cinco tarefas funcionais nas áreas de autocuidado, produtividade e lazer (*Entre el total de actividades indicadas, el paciente selecciona las cinco tareas funcionales en las áreas de autocuidado, productividad y ocio*) que sejam mais significativas para ele e cujo desempenho esteja comprometido. Em seguida, o paciente faz uma auto avaliação pontuando seu desempenho em cada atividade em uma escala de 1 a 10, na qual 1 significa que ele não é capaz de desempenhar a tarefa e 10 é capaz de desempenhá-la muito bem (*donde 1 significa que no es capaz de realizar la tarea y 10 es capaz de realizarla muy bien*). Esta mesma auto avaliação é realizada em relação à satisfação do indivíduo com o seu desempenho. Nesta

etapa, um significa que o paciente não está satisfeito e 10 que ele se encontra extremamente satisfeito com o seu desempenho.²¹

Os resultados da P-Scale que constavam no prontuário foram utilizados para mensuração da participação social. A P-Scale permite quantificar as restrições na participação experimentadas por pessoas afetadas por diferentes condições de saúde, em especial, com condições estigmatizantes. Este instrumento contém 18 questões que englobam aprendizagem e aplicação do conhecimento, comunicação, mobilidade, autocuidado, vida doméstica, interação e relacionamentos interpessoais, principais áreas da vida e vida comunitária, social e cívica. Durante a aplicação da P-Scale, solicita-se que o paciente compare seu nível de participação com um 'par' real ou hipotético. O valor total do escore da P-Scale varia entre 0 e 72, sendo que quanto menor o escore final, menos restrições o indivíduo apresenta em sua participação.²²

O serviço de terapia ocupacional era estruturado em duas sessões semanais oferecidas na instituição durante o período de cinco horas. Cada paciente era atendido em sessões grupais e os objetivos de cada grupo envolviam ações voltadas (*en sesiones grupales y los objetivos de cada grupo involucraban acciones volcadas*) para o estímulo de vivências corporais, a busca por novas habilidades e ações de educação em saúde. Nesta proposta de intervenção eram utilizadas estratégias de relaxamento e regulação emocional (*En esta propuesta de intervención se utilizaban estrategias de relajación y regulación emocional*); diminuição do sedentarismo, das consequências da internação prolongada e dos efeitos colaterais do uso constante de glicocorticoides; e melhora do desempenho ocupacional, principalmente nas áreas de autocuidado (vestir-se, alimentar-se e higiene pessoal), inserção produtiva e envolvimento em atividades de lazer.

Todos os pacientes eram avaliados no momento de sua admissão hospitalar. A reavaliação era realizada apenas com os pacientes que recebiam alta nos dias de atendimento da Terapia Ocupacional, uma vez que, no contexto deste hospital, o médico era o profissional responsável pela orientação do paciente para a alta. Assim, nem sempre era possível realizar a reavaliação e o planejamento do desligamento do paciente como uma das (*ya que, en el contexto de este hospital, el médico era el profesional responsable de la orientación del paciente al alta. Así, no siempre era posible realizar la reevaluación y la planificación de la desconexión del paciente como una de las*) etapas da sistematização da assistência da Terapia Ocupacional.

Quanto à análise dos dados, foi realizada estatística descritiva das variáveis para caracterizar a amostra e apresentar os escores de desempenho ocupacional e participação social. Estas foram realizadas no software estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 17.0 e a construção dos gráficos no programa Microsoft Office Excel.

Resultados e discussão

Os resultados desta pesquisa se referem aos dados contidos nos (*Los resultados de esta investigación se refieren a los datos contenidos en los*) prontuários de pacientes atendidos pelo serviço de terapia ocupacional no período de fevereiro de 2012 a abril de 2015. Este hospital era uma organização da sociedade civil, não governamental, sem fins lucrativos, fundado em 1957 no município de Uberaba/MG, Brasil, localizado na região do Triângulo Mineiro,

com a missão de abrigar e viabilizar tratamento de saúde exclusivamente a pessoas com pêfnigo (*con la misión de albergar y viabilizar un tratamiento de salud exclusivamente para las personas con pêfnigo*).

Neste período, foram avaliados e atendidos 20 pacientes, com idade variando de 12 a 68 anos ($\mu = 37.3$ anos; $\sigma = 16.8$ anos). Existem investigações que apontam o surgimento do pêfnigo em diferentes décadas da vida como entre os 20 e 30 anos e dos 40 aos 60 anos.^{3,5} A maioria dos pacientes era do sexo feminino (55%), casada (40%) e com o ensino fundamental incompleto (*y con educación primaria incompleta*) (60%). Apesar da amostra deste estudo ser composta por um número maior de mulheres, a literatura não apresenta relação entre o surgimento do pêfnigo e o gênero do paciente (*la literatura no muestra ninguna relación entre la aparición de pêfnigo y el sexo del paciente*), podendo acometer pessoas de ambos os sexos.^{3,5,8} A renda mensal dos pacientes variou de nenhuma renda a (*ingreso mensual de los pacientes osciló entre ningún ingreso hasta*) R\$ 1400.00, com média de R\$ 620.53 mensais ($\sigma = 449.10$ reais), menos de um salário mínimo por mês.¹ Em relação aos hábitos de vida, a maioria dos pacientes avaliados era sedentária (60%), não fumante (65%) e não consumia bebida alcoólica regularmente (70%).

Quanto ao perfil ocupacional, os participantes em idade economicamente ativa trabalhavam em serviços gerais, na construção civil, em atividades rurais e na prestação de serviços, como esteticista ou cuidador de idosos (*los participantes en edad económicamente activa trabajaban en servicios generales, en la construcción civil, actividades rurales y la prestación de servicios, como esteticista o cuidador de ancianos*). Duas pacientes eram donas de casa, três eram estudantes e um dos pacientes nunca desenvolveu atividades laborais. Em relação à procedência, metade dos pacientes atendidos era do estado de Minas Gerais (50%) e 25% residiam no interior de São Paulo. Três pacientes (15%) eram provenientes do Espírito Santo, uma paciente (5%) residia em Santa Catarina e outra (5%) no Rio de Janeiro. Esta distribuição da procedência dos pacientes corrobora a característica endêmica do pêfnigo nas regiões do oeste dos Estados de São Paulo e Minas Gerais já relatados na literatura.^{3,5} As regiões Cento-Oeste e Sul, em especial Goiás, Mato Grosso e Paraná, também são consideradas endêmicas.^{3,5}

Em relação ao tipo de pêfnigo, após a (*Respecto del tipo de pêfnigo, después de la*) biópsia, 45% dos participantes foram diagnosticados com pêfnigo vulgar e 45% com o pêfnigo foliáceo. Nesta amostra, um paciente (5%) tinha pêfnigo vegetante e outra tinha uma variante gestacional do pêfnigo foliáceo (5%). O tempo médio de internação dos participantes foi de 62.57 dias ($\sigma = 81.28$ dias), variando de 13 a 335 dias. A literatura ainda não produziu evidências consistentes da incidência (*La literatura aún no ha producido datos firmes de la incidencia*) de pêfnigo. Alguns estudos apontam que a incidência da forma vulgar é maior entre os tipos de pêfnigo ou está crescendo nas regiões endêmicas nos últimos anos.^{11,14} Porém, Rizzo e col. afirmam que a ocorrência do pêfnigo vulgar é rara,

Tabela 1. Características sócio demográficas, clínicas e de hábitos de vida dos pacientes (n = 20). Uberaba, 2016.

Variáveis	Categorias	Frequência	Porcentagem
Sexo	Feminino	11	55
	Masculino	9	45
Estado civil	Casado	8	40
	Solteiro	7	35
	Divorciado/Separado	5	25
Escolaridade	Ensino fundamental incompleto	12	60
	Ensino fundamental completo	2	10
	Ensino médio completo	5	25
	Ensino superior	1	5
Procedência	Minas Gerais	10	50
	São Paulo	5	25
	Espírito Santo	3	15
	Santa Catarina	1	5
	Rio de Janeiro	1	5
Diagnóstico	Pêfnigo vulgar	9	45
	Pêfnigo foliáceo	9	45
	Pêfnigo vegetante	1	5
	Pêfnigo foliáceo gestacional	1	5
Prática de atividade física	Não	12	60
	Sim	8	40
Hábito de fumar	Não	13	65
	Sim	7	35
Consumo de bebida alcoólica	Não	14	70
	Sim	6	30

contrariando os achados deste estudo (*Sin embargo, Rizzo y colaboradores afirman que la aparición del pêfnigo vulgar no es común, contrariando los hallazgos de este estudio*).²³ A Tabela 1 apresenta a descrição detalhada das características sócio demográficas dos pacientes.

Na avaliação de desempenho ocupacional, realizada com a COPM, as atividades mais citadas, que representam as dificuldades funcionais dos pacientes em seu dia-a-dia, foram: tomar banho; não contribuir financeiramente com a família; mobilidade fora de casa; visitar amigos e parentes; mastigar e engolir alimentos; manter ou se dedicar às (*de los pacientes en su día a día, fueron: bañarse; no contribuir financieramente con la familia; movilidad fuera de la casa; visitar a amigos y parientes; masticar y tragar alimentos; mantener o dedicarse a las*) atividades de emprego; limpar a casa; realizar atividades de lazer como jogar futebol, usar a piscina, realizar atividades artesanais ou tocar teclado; fazer compras; preparar refeições; lavar e passar roupas; e vestir-se (*preparar comidas; lavar y planchar la ropa, y vestirse*). A Figura 1 demonstra a distribuição de frequência das atividades citadas como de difícil realização pelos pacientes.

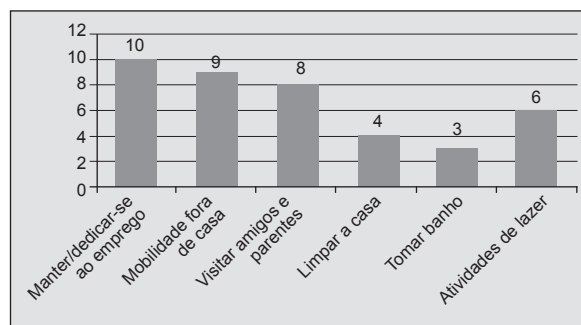


Figura 1. Distribuição das atividades de difícil realização pelos pacientes (n = 20). Uberaba, 2016.

Os resultados da COPM para os domínios de desempenho ($\mu = 4.58$; $\sigma = 2.46$; IC 95%: 3.39-5.77) e de satisfação ($\mu = 5.77$; $\sigma = 3.61$; IC 95%: 4.02-7.51) apresentam valores moderados, indicando um prejuízo tanto no desempenho de ocupações importantes para os pacientes como na satisfação destes com o seu desempenho (*una pérdida tanto en el desempeño de ocupaciones importantes para los pacientes como la satisfacción de estos con su desempeño*). A Tabela 2 apresenta a descrição detalhada da avaliação funcional.

Tabela 2. Características funcionais avaliadas pelo COPM (n = 20). Uberaba, 2016.

Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
COPM desempenho	1	8.3	4.45	2.47
COPM satisfação	1	10	5.66	3.55

COPM, Medida Canadense de Desempenho Ocupacional.

Em relação à participação social, a média da P-Scale foi de 18.89, com desvio-padrão de 14.08 pontos, com IC 95%: 12.10-25.68 (Tabela 2). De forma categorizada, 45% (9) dos pacientes apresentaram restrição leve na participação social, 20% (4) restrição moderada e 35% (7) tinham grandes restrições em sua participação social. A figura 2 apresenta a distribuição percentual e absoluta dos participantes por nível de restrição na participação social (*la distribución porcentual y absoluta de los participantes por nivel de restricción en la participación social*).

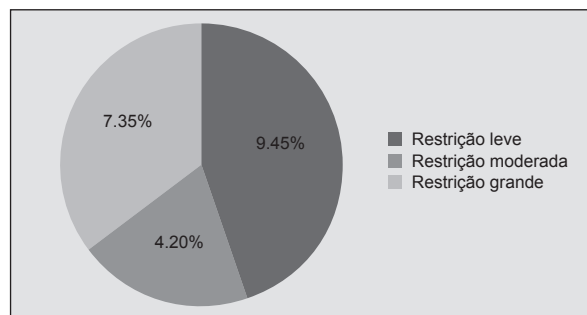


Figura 2. Categorização dos participantes por nível de restrição na participação social avaliadas pela PE (n = 20). Uberaba, 2016.

Estes dados apontam as dificuldades funcionais e sociais geradas pelo pênfigo, impactando na (*Estos datos apuntan las dificultades funcionales y sociales generadas por el pênfigo, que impactan en la*) realização de atividades de vida diária, trabalho e lazer. Corroborando estes achados, o estudo de Brandão e col. destacam que pacientes com pênfigo apresentam desconforto e vulnerabilidade, com demandas não somente físicas, mas também emocionais e sociais (*pênfigo presentan incomodidad y vulnerabilidad, con demandas no solo físicas, sino también emocionales y sociales*).¹⁸ Tradicionalmente, os estudos desta área focam seu objeto em dados epidemiológicos e voltados para propedêutica e (*los estudios de esta área enfocan su objeto en datos epidemiológicos y orientados hacia la propedêutica y*) diagnóstico clínico. A escassez de literatura que aborde o impacto funcional do pênfigo e a falta de publicações que discorram sobre a intervenção da terapia ocupacional nesta clientela é uma limitação para discutir estes achados no Brasil.

Existem alguns estudos que investigam qualidade de vida e sofrimento mental de pacientes portadores de doenças dermatológicas sem apresentarem desfechos fun-

cionais entre seus resultados.¹⁴⁻¹⁹ A Organização Mundial de Saúde (OMS), por meio da Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF), fornece uma visão biopsicossocial dos estados de saúde com uma perspectiva biológica, pessoal e social.²⁴ É a partir desta perspectiva que, apesar do caráter descritivo, esta pesquisa avança no estudo sobre o pênfigo e avalia e analisa características funcionais (desempenho ocupacional e participação social) destes pacientes.

O delineamento descritivo e a pequena amostra podem representar limitações deste estudo e apontam para características específicas deste grupo amostral. Enfatiza-se que esses resultados correspondem exclusivamente a essa amostra estudada e não a toda a população de pacientes com pênfigo, dado o tamanho da amostra (*Se enfatiza que estos resultados corresponden exclusivamente a esa muestra estudiada y no a toda la población de pacientes con pênfigo, dado el tamaño de la muestra*). Como se trata da análise de todos os pacientes atendidos, não houve cálculo prévio do número de pessoas que precisam ser pesquisadas para caracterizar esta população. Assim, generalizações para outras populações devem ser feitas com cautela (*Por lo tanto, las generalizaciones a otras poblaciones deben hacerse con precaución*).

A escassez de publicações que avaliem participação social e desempenho ocupacional em pacientes com pênfigo também se mostra como uma limitação e restringe o poder de discussão dos resultados. Entretanto, este estudo ganha relevância quando descreve, de forma pioneira, variáveis importantes para a qualidade de vida de pacientes com pênfigo. Estes resultados contribuem para uma melhor compreensão dos aspectos funcionais desta população e exploram um tema relevante para a terapia ocupacional e para a dermatologia, pois trata do processo da clínica em uma população específica, ainda pouco discutida na área da saúde (*porque trata del proceso de la clínica en una población específica, aún poco discutida en el área de la salud*).

As limitações no desempenho ocupacional e as restrições na participação social encontradas nos resultados apontam para a importância do terapeuta ocupacional na assistência e cuidado a pacientes com doenças (*observadas en los resultados, apuntan a la importancia del terapeuta ocupacional en la asistencia y el cuidado de los pacientes con enfermedades*) dermatológicas, como um profissional que busca restaurar o desempenho ocupacional, autonomia nas esferas físicas e emocionais, e maior envolvimento em participação social. Por fim, seria importante ampliar as investigações da terapia ocupacional no campo das doenças dermatológicas, além de testar a eficácia da intervenção da terapia ocupacional junto a esta clientela em estudos longitudinais (*además de probar la efectividad de la intervención de la terapia ocupacional con estos pacientes en estudios longitudinales*).

Conclusões

Os resultados apresentados documentam o perfil sócio demográfico, ocupacional e de hábitos de vida dos pacientes com pênfigo atendidos por uma instituição filantrópica do município de Uberaba, MG. De forma ainda carente na literatura, este estudo apresenta também as principais alterações no desempenho ocupacional destes pacientes, bem como o grau de restrições na participação social (*De forma aún poco observada en la literatura, este estudio presenta también las principales alteraciones en el desempeño ocupacional de estos pacientes, así como*

el grado de restricciones en la participación social). Ao analisar os resultados, foi possível documentar informações sobre o impacto do pênfigo no cotidiano dos indi-

víduos, as principais áreas de desempenho ocupacional que apresentam comprometimento e o grande percentual de restrições na participação social destes pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Las autoras no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Gonçalves LM, Bezerra Júnior JRS, Cruz MCFN. Avaliação clínica das lesões orais associadas a doenças dermatológicas. *An Bras Dermatol* 84(6):585-592, 2009.
- Souza SR, Azulay-Abulafia L, Nascimento LV. Validação do índice de comprometimento cutaneomucoso do pênfigo vulgar para a avaliação clínica de pacientes com pênfigo vulgar. *An Bras Dermatol* 86(2):284-291, 2011.
- Pinheiro FG, Franco AMR. Pênfigo foliáceo endêmico (fogo selvagem) em indígena Yanomami no Município de São Gabriel da Cachoeira, Estado do Amazonas, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude* 5(2):53-56, 2014.
- Cunha PR, Barraviera SRCS. Dermatoses bolhosas auto-imunes. *An Bras Dermatol* 84(2):111-124, 2009.
- Gonçalves GA, Brito MMC, Salathiel AM, Ferraz TS, Alves D, Roselino AMF. Incidência do pênfigo vulgar ultrapassa a do pênfigo foliáceo em região endêmica para pênfigo foliáceo: análise de série histórica de 21 anos. *An Bras Dermatol* 86(6):1109-1112, 2011.
- Campbell IT, Reis V, Aoki V, e col. Pênfigo foliáceo endêmico/fogo selvagem. *An Bras Dermatol* 76(1):13-33, 2001.
- Teixeira TA, Fiori FCBC, Silvestre MC, Borges CB, Maciel VG, Costa MB. Pênfigo foliáceo endêmico refratário na adolescência - sucesso terapêutico com imunoglobulina intravenosa. *An Bras Dermatol* 86(4 supl.1):133-136, 2011.
- Rebouças DS, Cerqueira LS, Costa TF, Ferreira TG, Naves RC, Zerbinati LPS. Pênfigo vulgar a importância do conhecimento do cirurgião dentista para um correto diagnóstico. *RBO* 5(3):174-181, 2014.
- Boto ACF, Galhardo J, Ramos M, e col. Pênfigo Vulgar - um caso pediátrico. *Acta Pediatr Port* 39(4):152-154, 2008.
- Pimentel LCF. Perfil sociodemográfico e distribuição dos casos de pênfigo foliáceo endêmico nas diferentes regiões do estado de Minas Gerais, no período de 2005 a 2006. [Dissertação]. Belo Horizonte (MG) - Universidade Federal de Minas Gerais, 75 p., 2008.
- Amormino SAF, Barbosa AA. M. Pênfigo vulgar: revisão de literatura e relato de caso clínico. *Rev Periodontia* 20(2):47-52, 2010.
- Faiçal S, Uehara MH. Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteroides. *Rev Ass Med Brasil* 44(1):69-74, 1998.
- Araújo MR, Soares PCM. Pênfigo foliáceo brasileiro: um enfoque à etiologia e tratamento. [Monografia]. Goiânia (GO): Universidade Católica de Goiás, 33 p., 2003.
- Timóteo RP, Marques LS, Bertoncello D. Intervenção fisioterapêutica promove melhora na qualidade de vida de indivíduos com pênfigo. *Rev Soc Bras Med Trop*, 43(5):580-583, 2010.
- Pinheiro CHJ, Sousa WM, Pinheiro DGM, Brasil ACO. Considerações sobre a reabilitação física e fisioterapia nas alterações cinesiológicas e funcionais em um caso de pênfigo foliáceo endêmico. *RBPS* 20(2):124-132, 2007.
- Silva JDT, Müller MC. Uma integração teórica entre psicossomática, stress e doenças de pele. *Estud Psicol* 24(2):247-256, 2007.
- Silva JDT, Müller MC, Bonamigo RR. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase. *An Bras Dermatol* 81(2):143-149, 2006.
- Brandão ES, Santos I, Lanzillotti RS, Moreira Júnior A. Proposta de reconhecimento de padrão de conforto em clientes com pênfigo vulgar utilizando a Lógica Fuzzy. *Rev Esc Enferm USP* 47(4):958-964, 2013.
- Paz MHD, Silva RM. Ações educativas em saúde: uma proposta da terapia ocupacional para pessoas portadoras de dermatoses. *RBPS* 17(2):72-78, 2004.
- World Health Organization. WHO Global status report on alcohol and health - 2014 ed. Genebra: OMS; 2014.
- Law M. Medida canadense de desempenho ocupacional (COPM). Tradução de Magalhães L, Magalhães L, Cardoso A. Belo Horizonte: Editora UFMG; 2009.
- Van Brakel WH, Anderson AM, Mutatkar RK, e col. The Participation Scale: Measuring a key concept in public health. *Disabil Rehabil* 28(4):193-203, 2006.
- Risso M, Villalpando KT, Pinho MN, Pallotta Filho R. Pênfigo vulgar: relato de caso clínico. *RGO* 59(3):515-520, 2011.
- Sampaio RF, Luz MT. Funcionalidade e incapacidade humana: explorando o escopo da Classificação Internacional da Organização Mundial da Saúde. *Cad Saúde Pública* 25(3):475-483, 2009.

Información relevante**Consecuencias do pênfigo no desempenho ocupacional e na (en el desempeño laboral y en la) participação social dos (de los) pacientes****Respecto a la autora**

Fabiana Caetano Martins Silva e Dutra. Doctora, Master en Ciencias de la Rehabilitación con foco en el área de Desempeño Motriz y Funcional Humano, Graduada en Terapia Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. Experiencia profesional en las áreas de Análisis de Modelos Teóricos, Clasificación Internacional de Funcionalidad, Incapacidad y Salud (CIF), Rehabilitación de Adultos y Participación Social, Salud Pública y Salud del Trabajador. Actualmente, Profesora del Departamento de Terapia Ocupacional y del Programa de Posgrado en Atención a la Salud, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Brasil. Líder, Núcleo de Estudios e Investigación en Trabajo, Participación Social y Salud (NETRAS).

Respecto al artículo

O pênfigo provoca um impacto na (*El pênfigo produce un impacto en la*) qualidade de vida dos pacientes, principalmente em relação aos aspectos emocionais, dor e estado geral de saúde (*en relación con los aspectos emocionales, el dolor y el estado general de salud*). Este impacto pode ser gerado pelos efeitos colaterais dos (*puede ser generado por los efectos colaterales de los*) medicamentos, pelas características dérmicas da doença, e pelo estigma e preconceito associado ao (*de la enfermedad, y por el estigma y los preconceptos asociados con el*) pênfigo.

La autora pregunta

Las enfermedades dermatológicas causan molestias a los individuos y consecuencias en la vida cotidiana. La evaluación y el tratamiento de estas personas debe incluir mayor información de los aspectos clínicos de la enfermedad y analizar la funcionalidad y el contexto del individuo en la sociedad.

¿Cuáles son los aspectos que pueden ser mejorados en los individuos con pênfigo, con la actuación del servicio de Terapia Ocupacional?

- A** Mejorar la estructura y la funcionalidad del cuerpo.
- B** Aspectos visuales y aceptación social.
- C** Eliminación de aspectos de la enfermedad.
- D** Desempeño ocupacional y participación social.
- E** Participación social y aceptación de los síntomas.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/154617

Palabras clave

pênfigo, análisis del desempeño de tareas, participación social, terapia ocupacional, personas con discapacidades

Key words

pemphigus, task performance and analysis, social participation, occupational therapy, disabled persons

Lista de abreviaturas y siglas

IFD, inmunofluorescencia directa; IFI, inmunofluorescencia indirecta; CEP/UFTM, Comité de Ética en Investigaciones con Seres Humanos/ Universidade Federal do Triângulo Mineiro; COPM, Medida Canadiense de Desempeño Ocupacional; *P-Scale*, Escala de Participación; SPSS, *Statistical Package for Social Sciences*; OMS, Organización Mundial de la Salud; CIF, Clasificación Internacional de Funcionalidad, Incapacidad y Salud.

Cómo citar

Caetano Martins Silva e Dutra F, Correa do Prado M, Pires da Silva Borges G, Kososki E, Caetana Martins Silva F. Consecuencias do pênfigo no desempenho ocupacional e na (*en el desempeño laboral y en la*) participação social dos (*de los*) pacientes. *Salud i Ciencia* 22(8):727-33, Dic-Mar 2018.

How to cite

Caetano Martins Silva e Dutra F, Correa do Prado M, Pires da Silva Borges G, Kososki E, Caetana Martins Silva F. Consequences of pemphigus in occupational performance and social participation of patients. Salud i Ciencia 22(8):727-33, Dic-Mar 2018.

Orientación

Clínica

Conexiones temáticas

Cuidados Intensivos, Dermatología, Fisiatría, Kinesioterapia, Salud Pública.

El hexaclorobenceno como factor de riesgo en el cáncer de mama

Hexachlorobenzene as a risk factor in breast cancer

Andrea S. Randi

Bióloga, Investigadora Independiente, CONICET; Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Carolina Andrea Pontillo, Bióloga, Investigadora Asistente, CONICET; Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Claudia Marcela Cocca, Bioquímica, Investigadora Independiente, CONICET; Profesora Adjunta, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Noelia Victoria Miret, Bióloga, Becaria Doctoral, CONICET; Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Clara Ventura, Biotecnóloga, Becaria Posdoctoral, CONICET; Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Lorena Vanesa Zárate, Becaria Estímulo, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Florencia Ana Chiappini, Bióloga, Investigadora Asistente, CONICET; Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Laura Álvarez, Bióloga, Investigadora Independiente, CONICET; Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Diana Leonor Kleiman de Pisarev, Química, Investigadora Independiente, CONICET; Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/experto.php/153099

Recepción: 13/4/2017 - Aprobación: 09/11/2018
Primera edición: 24/1/2018

Enviar correspondencia a: Andrea S. Randi, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, 1121, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
andybiol@yahoo.com.ar



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de las autoras.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/153099

Abstract

Hexachlorobenzene (HCB) is a widespread environmental pollutant and an endocrine disruptor. Chronic exposure of humans to HCB elicits porphyria, neurologic symptoms, immune disorders and thyroid dysfunctions. It is a dioxin-like compound and a weak ligand of the AhR (aryl hydrocarbon receptor), a transcription factor that modulates genes related to detoxification, proliferation, migration and invasion. This study was carried out to revise the results of HCB action on mammary gland and breast cancer, summarizing the main ideas of its mechanism of action. HCB increases tumor development and active c-Src/EGFR (epidermal growth factor receptor) signaling pathways, while reducing tyrosine537-ER-alpha (estrogen receptor-alpha) phosphorylation, and promoting a phenotype with enhanced malignancy and lung metastasis in different animal models. In a rat mammary gland, HCB promotes an estrogenic micro-environment by activation of ER-alpha and Insulin/IGFs (insulin growth factors) pathways. HCB induces cell proliferation, promoting cell cycle progression and enhancing cyclin D1 expression and c-Src/p27 interaction in (ER-alpha) MCF-7 human breast cancer cell line. In (ER-alpha)(-) MDA-MB-231 breast cancer cells, the pesticide enhances cell migration and invasion as well as metalloproteases and TGF-beta1 (transforming growth factor-beta1) expression. In conclusion our current study suggests that alterations in the estrogenic microenvironment may influence the biological behavior of mammary gland or breast tumors, leading to preneoplastic lesions or enhanced malignancy, respectively. Our findings suggest that HCB may be a risk factor for human breast cancer progression.

Key words: hexachlorobenzene, endocrine disruptor, breast cancer, aryl hydrocarbon receptor, c-Src kinase, metastasis, transforming growth factor beta

Resumen

El hexaclorobenceno (HCB) es un contaminante ambiental ampliamente distribuido y un desorganizador endocrino. Su exposición crónica en seres humanos produce porfiria, síntomas neurológicos, trastornos inmunitarios y disfunciones tiroideas. Es un agonista débil del receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR), un factor de transcripción que modula genes relacionados con el metabolismo de xenobióticos, la proliferación, la migración y la invasión. Nuestro objetivo es revisar los efectos del HCB en la glándula mamaria y el cáncer mamario, resumiendo los principales mecanismos de acción. El HCB aumenta el desarrollo tumoral y activa vías de señalización de c-Src/receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), mientras que disminuye la fosforilación de tirosina 537/receptor de estrógenos alfa (RE-alfa), promoviendo un fenotipo de mayor malignidad y metástasis pulmonar en diferentes modelos con animales. En la glándula mamaria de rata genera un microambiente estrogénico por activación del RE-alfa y las vías de insulina/factores de crecimiento similares a la insulina (IGF). En células de cáncer mamario humanas MCF-7 (RE-alfa) induce proliferación celular, promoviendo la progresión del ciclo, aumentando la ciclina D1 y la interacción p27/c-Src. En MDA-MB-231 (-RE-alfa) estimula la migración e invasión, así como la expresión de metaloproteasas y factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-beta 1). Estos estudios indican que las alteraciones en el microambiente estrogénico podrían influir el comportamiento biológico de la glándula mamaria y los tumores, lo que provoca lesiones preneoplásicas o aumento en la malignidad tumoral mamaria. Nuestros hallazgos sugieren que el HCB podría ser un factor de riesgo para la progresión del cáncer de mama humano.

Palabras clave: hexaclorobenceno, desorganizador endocrino, cáncer de mama, receptor de hidrocarburos aromáticos, c-Src quinasa, metástasis, factor de crecimiento transformante-beta 1

Pesticidas organoclorados y riesgo de cáncer mamario

En el transcurso de los últimos 150 años los seres humanos hemos fabricado diversos compuestos químicos para satisfacer las necesidades crecientes de la producción agrícola. Un grupo de estas sustancias químicas son muy resistentes a la degradación, por lo que se los conoce como contaminantes orgánicos persistentes, ya que se in-

sertan en la cadena trófica y suponen un alto riesgo para la salud humana. Entre estas sustancias se encuentran los pesticidas organoclorados, los bifenilos policlorados (PCB, por su sigla en inglés) y los compuestos tipo dioxina capaces de unirse al receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR, por su sigla en inglés), como la 2,3,7,8-tetracloro-dibenzo-p-dioxina (TCDD) y el hexaclorobenceno (HCB). Debido a su estructura, estos compuestos son altamente

lipófilos, se concentran en el tejido adiposo y el suero, atraviesan la placenta y se acumulan en leche materna.¹ Algunos de estos compuestos se comportan como desorganizadores endocrinos (DE), ya que interfieren con la síntesis, el metabolismo o la acción de diferentes hormonas.² Los DE pueden antagonizar o activar la acción de estrógenos por diferentes mecanismos: unión al receptor de estrógenos (RE), alteración de su síntesis modulando la aromatasas o activación de otros factores de transcripción.³⁻⁵ Entre los DE encontramos el bifenol A (BPA, por su sigla en inglés), el diclorodifeniltricloroetano (DDT) y el glifosato.

La exposición de poblaciones humanas a los DE altera el desarrollo normal de la glándula mamaria y se considera un factor de riesgo para el cáncer dependiente de hormonas.⁶ Se estima que más del 80% de casos de cáncer de mama, sin antecedentes familiares, podrían estar asociados con factores ambientales.⁷ Varios informes han sugerido una asociación directa entre la exposición a compuestos organoclorados y el riesgo de cáncer mamario.⁸ Según otros autores, el análisis de datos de poblaciones humanas fracasa en proveer una evidencia firme de asociación causal entre los niveles de exposición a los DE y el riesgo de cáncer de mama.⁹ Otros estudios mostraron mayores niveles de pesticidas organoclorados en pacientes con cáncer de mama, en comparación con sujetos sanos.¹⁰ Se observó una fuerte asociación entre la incidencia de recidiva de cáncer mamario y altos niveles séricos de p,p-diclorodifenildicloroetileno (DDE) y HCB.¹¹ Asimismo, otros investigadores¹² hallaron que el cáncer de mama independiente de estrógenos fue más frecuente en pacientes con mayores niveles de HCB en sus adipocitos. Por otra parte, se observó una correlación positiva entre el riesgo de cáncer de mama y las concentraciones séricas de beta-hexaclorociclohexano (beta-HCH), HCB y PCB.¹³

En un estudio llevado a cabo en la Argentina, los compuestos más frecuentemente detectados en el tejido adiposo mamario de pacientes con cáncer de mama fueron DDE, HCB y beta-HCH, y se observó una correlación positiva entre los tumores que expresaban el receptor de progesterona (RP) y los niveles de organoclorados en el tejido adiposo adyacente.¹⁴ También se informó una asociación positiva entre las concentraciones de HCB en adipocitos y marcadores pronósticos tumorales como RE y RP, y una asociación negativa con cadherina E y p53.¹⁵ Sin embargo, en un estudio realizado en Japón no se observó aumento del riesgo de cáncer mamario en mujeres con altos niveles de organoclorados en suero.¹⁶

El HCB es un contaminante ambiental ampliamente distribuido y si bien su uso como fungicida fue prohibido en la Argentina en el año 2000, actualmente se libera al ambiente como subproducto de procesos de cloración.¹⁷ La principal fuente de exposición global de la población humana es a través del consumo de alimentos contaminados, como productos lácteos, pescados y carne. Además, también puede tener lugar a través de la inhalación de aire contaminado, por contacto dérmico, exposición en el útero o a través de la lactancia.¹⁸ Una vez absorbido, por su característica lipófila, el HCB se distribuye en órganos y tejidos con alto contenido lipídico, como glándula mamaria, hígado, tiroides, tejido adiposo y ovarios.¹⁹ En un estudio reciente, de 2016, se encontró HCB en el aire cercano a la costa del Océano Atlántico, en la provincia de Buenos Aires.²⁰ En otro trabajo publicado en 2017, se informó que el HCB fue el segundo organoclorado más

frecuente en suero de púerperas en Ushuaia, Argentina (8.7 ng de HCB/g de grasa).²¹ Situaciones similares se registran en otros países del mundo, ya que se detectó HCB en el suero de cordón umbilical y en el suero materno en poblaciones de China,²² así como en el suero de residentes en Francia²³ y en Italia.²⁴ Es importante destacar que los niveles de organoclorados acumulados en el tejido graso implican que el individuo ha estado expuesto a lo largo de su vida, pudiendo o no estarlo al momento de la toma de la muestra. Sin embargo, los niveles de organoclorados existentes en el suero, indican una contaminación cercana al momento de la toma de la muestra. La exposición crónica al HCB se considera un problema de salud pública, debido a que se asocia con efectos adversos como síntomas neurológicos,²⁵ trastornos inmunitarios²⁶ y disfunciones tiroideas.²⁷ Asimismo, el HCB ha sido clasificado como probable carcinógeno humano.²⁸ Es por ello que la regulación de esta sustancia por parte de los organismos gubernamentales es importante para la protección de la salud humana, de todos los organismos vivos y del medio ambiente en general.

Mecanismo de acción de los compuestos tipo dioxina

El HCB es un tóxico tipo dioxina debido a que presenta afinidad por el receptor AhR, se acumula en los tejidos grasos y estimula la expresión de enzimas que detoxifican xenobióticos.²⁹ Debido a su lipofilicidad, estos contaminantes atraviesan las membranas y dentro de las células los tóxicos se unen al AhR que se encuentra en el citosol formando un complejo con la c-Src quinasa y proteínas chaperonas. Una vez unido (tóxico-AhR), se desencadenan dos posibles caminos: uno de membrana y otro nuclear. En el camino de membrana, se libera y activa la proteína c-Src, que estimula receptores de factores de crecimiento (RFC).³⁰ La c-Src es un protooncogén implicado en la aparición de diferentes tipos de cáncer humano.³¹ Por otro lado, en el camino nuclear, el complejo tóxico-AhR transloca el núcleo, modulando la expresión de genes implicados en el metabolismo de xenobióticos, la proliferación, la migración, la invasión y la angiogénesis.^{32,33}

Efectos del HCB en la glándula mamaria

La glándula mamaria atraviesa distintas etapas de remodelación en su desarrollo. En ratones, el desarrollo de este órgano comienza en el embrión, donde se forma una glándula rudimentaria con los primeros conductos. Luego, estos se invaginan para dar lugar a las yemas terminales (TEB, por su sigla en inglés). En la pubertad, por la acción de los estrógenos, a partir de las TEB los conductos mamaros continúan ramificándose hasta formar la glándula mamaria completa. Durante el embarazo se incrementa aún más la ramificación de los conductos. Al final de la preñez y durante la lactancia, por acción de la progesterona y la prolactina, se forman los alvéolos mamaros en el extremo de cada conducto que tiene el epitelio secretor.³⁴ Este proceso está orquestado por hormonas, como estrógenos, progesterona y prolactina, y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina (IGF-1), el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante beta1 (TGF-beta1). A su vez, las metaloproteasas (MMP) degradan la matriz extracelular permitiendo la migración de células epiteliales para formar nuevos conductos mamaros. La glándula mamaria madura está compuesta de

dos compartimentos celulares: un epitelio dinámico que atraviesa ciclos de proliferación, diferenciación y apoptosis en respuesta a las señales locales y endocrinas, y un estroma adyacente compuesto de fibroblastos, células endoteliales y adipocitos.³⁴

En estos últimos años se ha observado que muchos pesticidas sintéticos, detergentes y cosméticos que se han convertido en contaminantes ambientales, alteran la función endocrina.³⁵ En particular, los compuestos organoclorados, a pesar de tener una afinidad relativamente baja por el RE, presentan una potente actividad endocrina. Esto se debe a su gran concentración en tejido adiposo mamario, dada por su alta lipofiliabilidad y resistencia a la biodegradación. Por otro lado, los xenoestrógenos pueden promover afecciones reguladas por estrógenos³⁶ al modular los niveles de hormonas o alterar el mecanismo de los receptores.³ Al respecto, en nuestro laboratorio hemos observado que el tratamiento de ratas Sprague-Dawley con HCB (100 mg/kg de peso corporal [p.c.]) durante 45 días, produce cambios en la morfología de la mama normal, induciendo hiperplasia celular en los lóbulos e incrementando el número de conductos mamarios.³⁷ Estas alteraciones histológicas se podrían asociar con el incremento en la activación y en la expresión proteica de receptores de IGF-1 y de insulina, encontrados en las mismas muestras de glándulas mamarias expuestas al pesticida.³⁷ Se ha informado que tanto el receptor de IGF-1 como el de insulina estimulan la proliferación de células normales y neoplásicas de glándula mamaria.^{38,39} En estudios de otro grupo de investigación, se observó un aumento en la expresión de la Akt y una reducción en los niveles de conexina 43 (Cx43) en células de glándula mamaria de ratas expuestas en forma crónica al HCB. Por otra parte, en ensayos *in vitro*, los mismos autores comunicaron que el tratamiento de células de mama humana MCF-12A con HCB durante siete días, activó la Akt pero no produjo cambios en la Cx43.⁴⁰ Las conexinas forman canales intercelulares que unen el citoplasma de dos células adyacentes, permitiendo la transferencia de iones y pequeñas moléculas. Debido a su importancia para mantener las funciones celulares, la perturbación en la expresión de conexinas está involucrada en la etiología y progresión del cáncer.⁴¹

Numerosos trabajos realizados con células de cáncer de mama muestran que la expresión de Cx43 está disminuida.⁴² Asimismo, la hiperactivación del camino de señalización de fosoinositol 3 quinasa (PI3K)/Akt fue identificada como un fuerte contribuyente a la tumorigénesis en diferentes tipos de cáncer, como el de glándula mamaria.⁴³ Asimismo, en otro estudio con ratas expuestas al HCB (100 mg/kg p.c.), nuestros resultados mostraron un incremento en el número de TEB y en células estromales (hipercelularidad del estroma) de la glándula mamaria.⁴⁴ Estas alteraciones fueron acompañadas por un aumento en la activación de la c-Src quinasa y del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y por la interacción física entre estas dos moléculas y, además, por la interacción entre c-Src y el receptor de estrógenos alfa (RE-alfa), que lleva a su activación.⁴⁴ Se ha comunicado que el RE-alfa es activado por la proteína quinasa c-Src en ratones, y esta activación es requerida para desencadenar la síntesis de ADN y el crecimiento tumoral.⁴⁵ Además, el EGFR estimula el crecimiento y la progresión tumoral porque activa diferentes caminos de señalización asociados con la proliferación, angiogénesis, invasión y metástasis.⁴⁶ Los resultados obtenidos avalan la hipótesis de que el HCB

genera un microambiente estrogénico que puede alterar el desarrollo normal de la glándula mamaria, al activar la vía del RE-alfa, así como de receptores de factores de crecimiento como el de IGF-1, la insulina y el EGFR, desencadenando la aparición de lesiones preneoplásicas, que son consideradas estructuras premalignas y precursores de lesiones neoplásicas.

Las investigaciones acerca del AhR comenzaron debido a su papel en los efectos tóxicos de contaminantes ambientales, descubriéndose más tarde su importancia en funciones fisiológicas normales, como el desarrollo embrionario, la regulación del ciclo celular y la respuesta inmunitaria.^{47,48} A su vez, otros investigadores demostraron que la inactivación de dicho receptor impide el desarrollo normal de la glándula mamaria y, por lo tanto, la lactancia.⁴⁹ Tomando en cuenta estos antecedentes, nos propusimos realizar ensayos con ratones C57/B16 +/+ y -/- para el AhR, y exponerlos al HCB (3 mg/kg p.c.) durante 21 días, debido a que la pubertad es el momento clave cuando tienen lugar la mayoría de las alteraciones en la morfogénesis mamaria.⁵⁰ Demostramos claramente que el tratamiento con HCB incrementa la hiperplasia ductal, la proliferación celular, la localización nuclear del RE-alfa, la densidad de la ramificación de los conductos mamarios y el número de TEB.⁵¹ Observamos también que los ratones AhR-/- presentaban hiperplasia ductal y un aumento en el tamaño de la mama, en ausencia del tratamiento con HCB. Dichos resultados podrían estar relacionados con la reducción de los niveles de expresión del AhR en las células epiteliales mamarías AhR+/+ tratadas con el pesticida, informados en ese mismo trabajo.⁵¹ Estos resultados apoyan la idea de que el AhR juega un papel clave como inhibidor de la proliferación en la glándula mamaria normal.⁴⁹ La información acumulada ha demostrado que la interacción entre las células epiteliales y el estroma es crítico en el desarrollo de la glándula mamaria.⁵⁰ En el estroma tumoral los fibroblastos adquieren un fenotipo activado, que puede ser identificado por alta expresión de la proteína alfa-actina de músculo liso (alfa-SMA).⁵² En ese mismo estudio, observamos que la exposición al HCB (0.05 µM) induce migración en células epiteliales de glándula mamaria de ratón NMuMG. Asimismo, el HCB (5 µM) incrementa el contenido de alfa-SMA en los fibroblastos de glándula mamaria, transformándolos hacia un fenotipo activado encontrado en el estroma de cáncer de mama. Ambos efectos del pesticida fueron dependientes de la presencia del AhR. Por lo tanto, demostramos que concentraciones ambientalmente relevantes de HCB *in vivo* (3 mg/kg p.c.) e *in vitro* (0.05-5 µM) modulan las vías de señalización del AhR y del TGF-beta1, que pueden contribuir a alterar la morfogénesis de la glándula mamaria, llevando a la adquisición de lesiones preneoplásicas⁵¹ (Figura 1A y B).

Acciones del HCB en tumores de mama y células de carcinoma mamario en etapas iniciales

El cáncer de mama es la enfermedad neoplásica más común en las mujeres y comprende más de una tercera parte de todos los nuevos casos de cáncer detectados en las mujeres de las sociedades occidentales. Asimismo, se presenta como la primera causa de muerte por tumores entre las mujeres.⁵³ En la Argentina se producen 5600 muertes por año por cáncer de mama, y luego de Uruguay, nuestro país es el lugar de América con la tasa de mortalidad más alta por cáncer de mama.⁵⁴ Los tumores

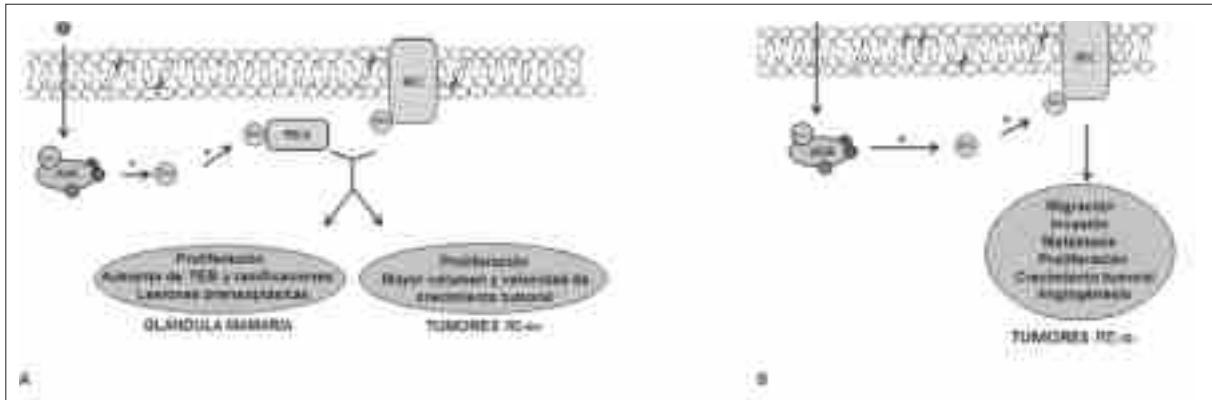


Figura 1. Esquema de los mecanismos de acción del hexaclorobenceno (HCB).

A) Modelos sensibles a estrógeno: en células MCF-7 (0.005-0.05 μM) y en glándula mamaria de rata el HCB ingresa en la célula y activa la c-Src. Esta, a su vez, fosforila a RE-alfa en Tir-537 y a RFC (Ri, IGF-1R), estimulando a sus efectores STAT5B, Akt2 y ERK1/2, e incrementando la proliferación celular y la hiperplasia en la glándula mamaria. Desconocemos si estos efectos involucran al AhR. B) Modelos independientes de estrógeno: En tumores mamarios y en células tumorales MDA-MB-231, el HCB se une al AhR y se desencadenan dos caminos: por un lado, activa c-Src, que fosforila a RFC (EGFR, receptor de TGF-beta1), activando sus efectores (p38, STAT5B, JNK, ERK1/2, Smad) y los procesos asociados: migración, invasión, proliferación, crecimiento tumoral y angiogénesis; por otro lado, se activa la vía nuclear aumentando la expresión de TGF-beta1 en MDA-MB-231, y de COX-2 y VEGF en células endoteliales HMEC-1, que también pueden estimular algunos de los procesos antes mencionados.

mamarios se clasifican según factores histológicos y clínicos, tales como el tamaño, el grado tumoral, su estadio y su capacidad de formar metástasis en los ganglios linfáticos. A su vez, se clasifican inmunohistoquímicamente por la expresión de marcadores como el RE, el RP, el EGFR y el EGFR2/HER-2/ErB2. Generalmente, los tumores RE+ y RP+ tienen un buen pronóstico ya que responden a la terapia hormonal; mientras que los tumores mamarios RE-, RP-, HER-2- (triple negativos) que suelen sobreexpresar el EGFR, no responden a la terapia hormonal y presentan un peor pronóstico al tener una alta tasa proliferativa y mayor capacidad metastásica.⁵⁵

En nuestro laboratorio hemos estudiado en profundidad las acciones del HCB en el cáncer de mama. En un primer estudio, *in vivo*, usamos un modelo de ratas Sprague-Dawley tratadas con N-nitroso N-metilurea (NMU), un carcinógeno que induce tumores mamarios que expresan RE+, RP+ y EGFR+. La administración de HCB (100 mg/kg p.c.) durante 45 días sin la inyección previa de NMU, no generó tumores mamarios. Las ratas previamente tratadas con NMU fueron expuestas al HCB (grupo NMU-HCB), y encontramos un incremento en la incidencia tumoral, en el volumen y la velocidad de crecimiento tumoral, así como en el número de tumores por rata. A su vez, el tratamiento con HCB aumentaba la atipia celular en los tumores mamarios de ratas NMU-HCB respecto de los de las ratas NMU.³⁷ Estas observaciones demuestran que el HCB tiene un efecto cocarcinogénico junto con el NMU. En otro estudio más reciente demostramos que, en los tumores de ratas NMU-HCB, el tóxico estimula la vía de señalización de c-Src/EGFR, pero disminuye la actividad del RE-alfa, transformando los tumores hacia un fenotipo de mayor malignidad.⁴⁴ Seguidamente, con el objetivo de estudiar el efecto directo del pesticida sobre las células de carcinoma mamario, expusimos la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7 (RE-alfa+) a diferentes dosis de HCB (0.005-5 μM). Las células MCF-7 representan un modelo tumoral en las primeras etapas de desarrollo, dependiente de hormonas, no metastásico. Demostramos que el tóxico tiene efecto estrogénico en dosis bajas (0.005-0.05 μM) al activar el RE-alfa, llevando a la estimulación de la vía del receptor de IGF-1 y a la proliferación celular.⁵⁶ Recientemente, profundizamos sobre el efecto estrogénico del HCB en células MCF-7, al

demostrar que el tóxico estimula la proliferación modulando el ciclo celular.⁵⁷

Se sabe que los estrógenos producen una amplia gama de efectos biológicos y son un fuerte estímulo para la proliferación celular en la glándula mamaria. A su vez, la acción estrogénica es responsable de la progresión de células en el ciclo celular para su pasaje de la fase G1 a la S, ingresando de esa manera en la duplicación del ADN.⁵⁸ Las ciclinas y las CDK (quinasas dependientes de ciclinas) regulan el ciclo celular. Estas proteínas están reguladas por inhibidores específicos, tales como la p27. Luego de una señal antimitogénica, la proteína p27 se une al complejo ciclina D1-CDK4 para inhibir su actividad catalítica, evitando la entrada al ciclo celular.⁵⁹ Al respecto, en nuestro trabajo observamos que la exposición de células MCF-7 a dosis bajas de HCB (0.005 μM) activa la c-Src quinasa, la cual se asocia con p27, evitando su translocación al núcleo, y con ello promueve el aumento de la ciclina D1 que estimula el pasaje a la fase S del ciclo celular.⁵⁷ Estos últimos resultados demuestran que el HCB, en dosis bajas, actúa como un xenoestrógeno en las fases tempranas del cáncer de mama, favoreciendo la proliferación celular y, por ende, el crecimiento tumoral al activar el RE-alfa y la c-Src quinasa. Además, a las mismas dosis incrementa la expresión de los receptores de IGF-1 y de insulina (Figura 1).

Efectos del HCB en tumores mamarios y células de cáncer de mama en etapas avanzadas

Se conoce que los pacientes con cáncer, en general, no mueren por el tumor primario, sino por la aparición de las metástasis que se generan a partir de este. Es por ello que nos resultó fundamental estudiar la acción de la exposición al pesticida en esta etapa de la progresión tumoral. De esta manera, utilizamos la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231, que no expresa el RE-alfa y sobreexpresa el EGFR, representando un tumor de mama más avanzado, con características metastásicas. Durante la progresión tumoral, las células epiteliales se desprenden del tumor primario, se adhieren e invaden el estroma adyacente y atraviesan los vasos sanguíneos para luego, eventualmente, formar tumores secundarios o metástasis. Las MMP son una familia de endopeptidasas que, al degradar la matriz extracelular, desempeñan

un papel protagónico en los procesos de invasión y metástasis.⁶⁰ Las gelatinasas A (MMP2) y B (MMP9) están asociadas con el incremento de la malignidad de la célula tumoral porque son las únicas capaces de degradar el colágeno de tipo IV que forma parte de la membrana basal.⁶¹ Al respecto, demostramos que la exposición de células MDA-MB-231 al HCB (0.005, 0.05, 0.5 y 5 μ M) aumenta la expresión y activación de la c-Src quinasa y el EGFR.⁶² Además, observamos que el pesticida induce la migración e invasión celular, aumentando los niveles y la actividad de MMP2 y MMP9. También, encontramos que el AhR, la c-Src quinasa y el EGFR estuvieron involucrados en estos procesos desencadenados por el pesticida.^{62,63} Seguidamente, nos planteamos evaluar si el tóxico podría alterar la metástasis, usando diferentes modelos con animales para cáncer de mama, expuestos al HCB (0.3, 3 y 30 mg/kg p.c.) durante treinta días. Utilizamos un modelo espontáneo, inoculando tumores mamarios C4-HI (RE+ y RP+) en ratones, y observando las metástasis que se desprenden desde el tumor primario, hacia pulmones e hígado, por histología. Luego, empleamos un modelo experimental, inoculando células de carcinoma mamario LM3 (RE-, RP-) en la vena de la cola de ratones y analizando las metástasis pulmonares en forma macroscópica. Encontramos que el tratamiento de los ratones con HCB incrementa el crecimiento tumoral y las metástasis pulmonar y hepática, favoreciendo la progresión tumoral.⁶³

En la literatura se ha descrito que el TGF- β 1 participa en la aparición del cáncer.⁶⁴ El TGF- β 1 suele tener un efecto antiproliferativo en la mayoría de las células epiteliales y en estadios tempranos del tumor, mientras que acelera la progresión tumoral y metástasis en los estadios avanzados del cáncer.⁶⁵ Los altos niveles de TGF- β 1 en las células tumorales se correlacionan con mayor riesgo de metástasis y mal pronóstico.⁶⁶ El TGF- β 1 es secretado por las células tumorales y se une a su receptor, desencadenando dos tipos de vías de señalización: la de los Smad o canónica y las vías no canónicas (MAPK).^{66,67} Los caminos de señalización celulares del TGF- β 1 y del AhR interactúan entre sí, regulando las proteínas del ciclo celular.⁶⁸ Otros autores han demostrado que el TGF- β 1 desencadena efectos específicos sobre el AhR, inhibiendo la expresión y activación de este receptor en células de carcinoma pulmonar, mientras que aumenta la función en células de hepatoma.⁶⁹ Asimismo, el análisis en sistemas celulares y en modelos con animales nulos para el AhR, ha demostrado que este receptor es relevante para mantener la actividad del TGF- β 1. En otro orden, la sobreexpresión de esta proteína podría tener un papel en producir algunos fenotipos identificados en ratones con AhR disminuido.⁷⁰ Dado que previamente observamos que el HCB induce migración e invasión en las células MDA-MB-231, seguidamente nos propusimos estudiar la acción del pesticida en la interacción entre las vías del AhR y del TGF- β 1 en esta línea celular. Los resultados mostraron que, a cortos tiempos de exposición (5 a 30 min), el HCB se une al AhR y estimula a la c-Src quinasa, la cual activa el receptor de TGF- β 1 desencadenando tanto las vías canónicas (Smad) como las no canónicas (MAPK). Por su parte, en tiempos más prolongados (2 a 6 horas), el HCB se une al AhR y luego se transloca al , donde induce la expresión del TGF- β 1, que se secreta al medio y se une a su receptor, activándolo. También se demostró que la activación de la vía del TGF- β 1 por el HCB desencadena un aumento en la migración e invasión, llevando a la línea celular a un fenotipo de mayor malignidad.⁷¹

La angiogénesis es el proceso fisiológico por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes, y es primordial en algunas afecciones como el cáncer, tanto para el crecimiento como para la progresión.⁷² Durante la angiogénesis tumoral, las células epiteliales, estromales y endoteliales secretan factores angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que se une a su receptor de tipo 2 (VEGFR-2) en las células endoteliales. Esto desencadena la activación del endotelio vascular al inducir su capacidad de proliferar, migrar e invadir para poder formar nuevos vasos sanguíneos.⁷³ Existen varios estudios acerca de los mecanismos involucrados en el proceso de angiogénesis tumoral, en algunos de los cuales participan moléculas clave como el TGF- β , la c-Src quinasa, las especies reactivas del oxígeno y la ciclooxigenasa 2 (COX-2).⁷⁴ Tomando en cuenta los estudios previos de nuestro laboratorio, donde habíamos observado que la exposición al HCB favorece el crecimiento tumoral y las metástasis, nos propusimos examinar la acción del tóxico sobre la angiogénesis. Utilizamos un modelo *in vivo*, con ratones expuestos al HCB (0.3, 3 y 30 mg/kg p.c.) durante treinta días, que luego fueron inoculados con células MDA-MB-231 (RE-alfa-) en ambos cordones mamarios para evaluar el *switch* angiogénico. Esta es una fase prevascular durante el desarrollo tumoral temprano, en el que muy pocas células tumorales son angiogénicas. Como todos los tumores sólidos están neovascularizados en el momento en que se detectan, nos resultó interesante poder evaluar el efecto del pesticida justamente en este paso del desarrollo tumoral. Nuestros resultados mostraron que el HCB estimula la angiogénesis, incrementando la densidad de los microvasos en la zona de inoculación de las células, y la expresión del VEGF *in vivo*.⁷⁵ Por otro lado, evaluamos *in vitro*, en células microvasculares endoteliales de mama humana HMEC-1, la acción del HCB (0.005, 0.05, 0.5 y 5 μ M) sobre la expresión de diferentes factores proangiogénicos, la migración y la formación de túbulos. Observamos que el tóxico promueve un aumento en la expresión de la COX-2 y en la secreción de VEGF involucrando al AhR, y activa el VEGFR-2 en células endoteliales HMEC-1. También demostramos que la exposición al HCB activa dicha línea celular endotelial incrementando su migración y la formación de túbulos de manera dependiente del AhR, la COX-2 y el VEGFR-2.⁷⁵ Teniendo en cuenta nuestros resultados, en ese estudio planteamos la hipótesis de que la exposición al HCB, activa el AhR induciendo la expresión de COX-2. A su vez, la COX-2 estimula la expresión de VEGF que luego, al ser secretado, se une a su receptor VEGFR-2 en la célula endotelial, activándola y permitiendo así la formación de nuevos vasos sanguíneos (Figura 1B).

En nuestros ensayos *in vitro* empleamos dosis de HCB de 0.005, 0.05, 0.5 y 5 μ M. Otros autores informaron niveles de HCB en suero humano de 32 ng/ml, que equivalen a 1.1 μ M.⁷⁶ Asimismo, el límite máximo residual permitido en frutas y verduras, según las directivas de la Comisión Europea, es de 0.01 μ M. Para los ensayos *in vivo*, en nuestros primeros trabajos con ratas usamos 100 mg/kg p.c. de HCB; sin embargo, en los siguientes disminuimos las concentraciones de HCB considerablemente para ser comparables con las exposiciones ambientales. En un ensayo realizado con ratas con 500 mg/kg p.c. de HCB por vía oral, la concentración medida de HCB en suero fue de 600 ng/ml,⁷⁷ por lo cual la concentración interna de HCB en nuestras ratas podría ser de 120 ng/ml, mientras que la comunicada en suero hu-

mano por To Figueras y colaboradores es de 32 ng/ml.⁷⁶ En otro trabajo, los niveles de HCB en el suero de puérperas fueron de 70.62 ng/g de lípido.²² Recientemente usamos dosis de HCB de 0.3, 3, 30 mg/kg p.c., ya que otros investigadores emplearon 5 mg/kg p.c. en ratones, y observaron efectos androgénicos.⁷⁸ Por otra parte, las dosis empleadas en nuestros estudios son similares a las encontradas en muestras de suero de diferentes poblaciones humanas.^{22,24}

Conclusiones y perspectivas

En nuestro laboratorio hemos estudiado exhaustivamente los efectos de la exposición al HCB en la glándula mamaria y en diferentes estadios del cáncer de mama. En resumen, nuestros resultados convergen en que la exposición a concentraciones ambientalmente relevantes de HCB contribuye a alterar la morfogénesis de la glándula mamaria, llevando a la adquisición de lesiones preneoplásicas. Por otra parte, los numerosos ensayos realizados con diferentes modelos de cáncer de mama *in vitro* e *in vivo* nos llevan a concluir que la exposición al tóxico favorece la progresión tumoral, tanto en etapas

tempranas (dependientes de hormonas) promoviendo la proliferación, como en etapas tardías (independientes de las hormonas) estimulando la migración, la invasión, la angiogénesis y la metástasis.

Por lo tanto, nuestros hallazgos sugieren que la exposición al HCB podría ser un factor de riesgo para la progresión del cáncer de mama humano. Sería fundamental llevar a cabo estudios epidemiológicos para evaluar si lo observado a nivel experimental está ocurriendo en diferentes poblaciones humanas. Un dato relevante de algunos estudios es la detección de HCB en una gran proporción de muestras humanas, tales como tejido adiposo mamario, suero de puérperas y de cordón umbilical, así como leche materna. Del análisis de estos resultados se pone de manifiesto la baja adhesión a las normas, la persistencia de pesticidas organoclorados en la cadena alimentaria y la relevancia del problema, aun cuando el uso de un compuesto se encuentra prohibido. De esta manera, se debería tomar con mayor seriedad y compromiso las decisiones de políticas públicas de control con respecto al uso de sustancias con consecuencias adversas sobre la salud humana y el medio ambiente.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

Las autoras no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld AT, et al. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 106:775-792, 1998.
2. Waring RH, Harris RM. Endocrine disrupters-a threat to women's health? *Maturitas* 68:111-115, 2011.
3. Li Y, Luh CJ, Burns KA, et al. Endocrine-disrupting chemicals (EDCs): in vitro mechanism of estrogenic activation and differential effects on ER target genes. *Environ Health Perspect* 121:459-466, 2013.
4. Inoshita H, Masuyama H, Hiramatsu Y. The different effects of endocrine disrupting chemicals on estrogen receptor-mediated transcription through interaction with coactivator TRAP220 in uterine tissue. *J Mol Endocrinol* 31:551e561, 2003.
5. Fan W, Yanase T, Morinaga H, et al. Herbicide atrazine activates SF-1 by direct affinity and concomitant co-activators recruitments to induce aromatase expression via promoter II. *Biochem Biophysical Res Commun* 355:1012e1018, 2007.
6. Pelekanou V, Leclercq G. Recent insights into the effect of natural and environmental estrogens on mammary development and carcinogenesis. *Review Int J Dev Biol* 55:869-878, 2011.
7. Safe S. Clinical correlates of environmental endocrine disruptors. *Trends Endocrinol Metab* 16:139-144, 2005.
8. Aronson KJ, Miller AB, Woolcott CG, et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:55-63, 2000.
9. Calle EE, Frumkin H, Henley SJ, Savitz DA, Thun MJ. Organochlorines and breast cancer risk. *CA Cancer J Clin* 52:301-309, 2002.
10. Charlier CJ, Albert AI, Zhang L, Dubois NG, Plomteux GJ. Polychlorinated biphenyls contamination in women with breast cancer. *Clin Chim Acta* 347:177-181, 2004.
11. Charlier CJ, Dejardin MTC. Increased risk of relapse after breast cancer with exposure to organochlorine pollutants. *Bull Environ Contam Toxicol* 78:1-4, 2007.
12. Ociepa-Zawal M, Rubis B, Wawrzynczak D, Wachowiak R, Trzeciak WH. Accumulation of environmental estrogens in adipose tissue of breast cancer patients. *J Environ Sci Health ATox Hazard Subst Environ Eng* 45:305-312, 2010.
13. Arrebola JP, Belhassen H, Artacho-Cordón F, et al. Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: a case-control study in Tunisia. *Sci Total Environ* 520:106-113, 2015.
14. Muñoz de Toro M, Durando M, Beldoménico PM, et al. Estrogenic microenvironment generated by organochlorine residues in adipose mammary tissue modulates biomarker expression in ER alpha-positive breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 8:R47, 2006.
15. Arrebola JP, Fernández-Rodríguez M, Artacho-Cordón F, et al. Associations of persistent organic pollutants in serum and adipose tissue with breast cancer prognostic markers. *Sci Total Environ* 566-567:41-49, 2016.
16. Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, et al. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Cancer Causes Control* 20:567-580, 2009.
17. Polder A, Skaare JU, Skjerve E, Løken KB, Eggesbø M. Levels of chlorinated pesticides and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast milk (2002-2006), and factors that may predict the level of contamination. *Sci Tot Environ* 407:4584-4590, 2009.
18. Reed L, Buchner V, Tchounwou PB. Environmental toxicology and health effects associated with hexachlorobenzene exposure. *Rev Environ Health* 22:213-243, 2007.
19. Van Raaij JA, Frijters CM, Van den Berg KJ. Hexachlorobenzene-induced hypothyroidism. Involvement of different mechanisms by parent compound and metabolite. *Biochem Pharmacol* 46:1385-1391, 1993.
20. Pegoraro CN, Harner T, Su K, Chiappero MS. Assessing levels of POPs in air over the South Atlantic Ocean off the coast of South America. *Sci Total Environ* 15:571:172-177, 2016.

21. Bravo N, Hansen S, Økland I y col. Influence of maternal and sociodemographic characteristics on the accumulation of organohalogen compounds in Argentinian women. The EMA-SAR study. *Environ Res* 158:759-767, 2017.
22. Guo H, Jin Y, Cheng Y, et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and infant birth weight in China. *Chemosphere* 110:1-7, 2014.
23. Saoudi A, Fréry N, Zeghnoun A, et al. Serum levels of organochlorine pesticides in the French adult population: the French National Nutrition and Health Study (ENNS), 2006-2007. *Sci Total Environ* 472:1089-1099, 2014.
24. Mrema EJ, Rubino FM, Mandic-Rajcovic S, et al. Exposure to priority organochlorine contaminants in the Italian general population. Part 1. Eight priority organochlorinated pesticides in blood serum. *Hum Exp Toxicol* 32:1323-1339, 2013.
25. Kyriklaki A, Vafeiadi M, Kampouri M, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants in association with offspring neuropsychological development at 4 years of age: The Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *Environ Int* 97:204-211, 2016.
26. Gascon M, Sunyer J, Martínez D, et al. Persistent organic pollutants and children's respiratory health: the role of cytokines and inflammatory biomarkers. *Environ Int* 69:133-140, 2014.
27. Llop S, Murcia M, Alvarez-Pedrerol M, et al. Association between exposure to organochlorine compounds and maternal thyroid status: Role of the iodothyronine deiodinase 1 gene. *Environ Int* 104:83-90, 2017.
28. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Hexachlorobenzene. U.S.D.O.H.A.H., Services, Atlanta, GA, 2002.
29. Hahn ME, Goldstein JA, Linko P, Gasiewicz TA. Interaction of hexachlorobenzene with the receptor for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in vitro and in vivo. Evidence that hexachlorobenzene is a weak Ah receptor agonist. *Arch Biochem Biophys* 270:344-355, 1989.
30. Park S, Dong B, Matsumura F. Rapid activation of c-Src kinase by dioxin is mediated by the Cdc37-HSP90 complex as part of Ah receptor signaling in MCF10A cells. *Biochemistry* 46:899-908, 2007.
31. Frame MC. Src in cancer: deregulation and consequences for cell behaviour. *Biochim Biophys* 1602:114-130, 2002.
32. Matsumura F. How important is the protein phosphorylation pathway in the toxic expression of dioxin-type chemicals? *Biochem Pharmacol* 48:215-224, 1994.
33. Roman AC, Carvajal-Gonzalez JM, Rico-Leo EM, Fernandez-Salguero PM. Dioxin receptor deficiency impairs angiogenesis by a mechanism involving VEGF-A depletion in the endothelium and transforming growth factor-beta overexpression in the stroma. *J Biol Chem* 284:25135-25148, 2009.
34. Ingthorsson S, Briem E, Bergthorsson JT, Gudjonsson T. Epithelial plasticity during human breast morphogenesis and cancer progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 21:139-148, 2016.
35. Frye CA, Bo E, Calamandrei G, et al. Endocrine disrupters: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behaviour and neuroendocrine systems. *J Neuroendocrinol* 24:144-159, 2012.
36. Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 24:6-19, 2011.
37. Randi AS, Cocca C, Carbone V, et al. Hexachlorobenzene is a tumor co-carcinogen and induces alterations in insulin-growth factors signaling pathway in the rat mammary gland. *Toxicol Sci* 89:83-92, 2006.
38. Frittitta L, Vigneri R, Papa V, Goldfine ID, Grasso G, Trischitta V. Structural and functional studies of insulin receptors in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 25:73-82, 1993.
39. Surmacz E, Guvakova MA, Nolan MK, Nicosia RF, Sciacca L. Type I insulin-like growth factor receptor function in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 47:255-267, 1998.
40. Delisle A, Ferraris E, Plante I. Chronic exposure to hexachlorobenzene results in down-regulation of connexin 43 in the breast. *Environ Res* 143:229-240, 2015.
41. Grek CL, Rhett JM, Bruce JS, Ghatnekar GS, Yeh ES. Connexin 43, breast cancer tumor suppressor: Missed connections? *Cancer Lett* 374:117-126, 2016.
42. McLachlan E, Shao Q, Wang HL, Langlois S, Laird DW. Connexins act as tumor suppressors in three-dimensional mammary cell organoids by regulating differentiation and angiogenesis. *Cancer Res* 66:9886-9894, 2006.
43. Carmona FJ, Montemurro F, Kannan S, et al. AKT signaling in ERBB2-amplified breast cancer. *Pharmacol Ther* 158:63-70, 2016.
44. Peña D, Pontillo C, García MA, et al. Alterations in c-Src/HER-1 and estrogen receptor signaling pathways in mammary gland and tumors of hexachlorobenzene treated rats. *Toxicology* 293:68-77, 2012.
45. Varricchio L, Migliaccio A, Castoria G, et al. Inhibition of estradiol receptor/Src association and cell growth by an estradiol receptor alpha tyrosine phosphorylated peptide. *Mol Cancer Res* 5:1213-1221, 2007.
46. Sebastian S, Settleman J, Reshkin SJ, Azzariti A, Bellizzi A, Paradiso A. The complexity of targeting EGFR signaling in cancer: from expression to turnover. *Biochim Biophys Acta* 1766:120-139, 2006.
47. Murray IA, Patterson AD, Perdew GH. Ah receptor ligands in cancer: friend and foe. *Nat Rev Cancer* 14:801-814, 2014.
48. Safe S, Lee S, Jin U. Review role of the aryl hydrocarbon receptor in carcinogenesis and potential as a drug target *Toxicol Sci* 135:1-16, 2013.
49. Hushka LJ, Williams JS, Greenlee WF. Characterization of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzofuran- dependent suppression and AH receptor pathway gene expression in the developing mouse mammary gland. *Toxicol Appl Pharmacol* 152:200-210, 1998.
50. Sternlicht MD. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *BCR* 8:201, 2006.
51. Miret N, Rico-Leo E, Pontillo C, Zotta E, Fernández-Salguero P, Randi AS. A dioxin-like compound induces hyperplasia and branching morphogenesis in mouse mammary gland, through alterations in TGF- β 1 and aryl hydrocarbon receptor signaling. *Toxicol Appl Pharmacol* 3334:192-206, 2017.
52. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 6:392-401, 2006.
53. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 65:87-108, 2015.
54. INC. Cáncer de mama en Argentina. Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación, Buenos Aires, Argentina (<http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/cancer-de-mama>), 2017.
55. Kao J, Salari K, Bocanegra M, et al. Molecular profiling of breast cancer cell lines defines relevant tumor models and provides a resource for cancer gene discovery. *Plos One* 4:e6146, 2009.
56. García MA, Peña D, Alvarez L, et al. Hexachlorobenzene induces cell proliferation and IGF-I signaling pathway in an estrogen receptor alpha-dependent manner in MCF-7 breast

- cancer cell line. *Toxicol Lett* 192:195-205, 2010.
57. Ventura C, Núñez M, Gaido V, et al. Hexachlorobenzene alters cell cycle by regulating p27-cyclinE-CDK2 and c-Src-p27 protein complexes. *Toxicol Lett* 270:72-79, 2017.
58. Castoria G, Giovannelli P, Lombardi M, et al. Tyrosine phosphorylation of estradiol receptor by Src regulates its hormone-dependent nuclear export and cell cycle progression in breast cancer cells. *Oncogene* 31:4868-4877, 2012.
59. Coqueret O. New roles for p21 and p27 cell-cycle inhibitors: a function for each cell compartment? *Trends Cell Biol* 13:65-70, 2003.
60. Duffy MJ, Maguire TM, Hill A, Mc Dermott E, O'Higgins N. Metalloproteinases: role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Rev Breast Cancer Res* 2:252-257, 2000.
61. Li H, Qiu Z, Li F, Wang C. The relationship between MMP-2 and MMP-9 expression levels with breast cancer incidence and prognosis. *Oncol Lett* 14:5865-5870, 2017.
62. Pontillo CA, García MA, Peña D, et al. Activation of c-Src/HER1/STAT5b and HER1/ERK1/2 signaling pathways and cell migration by hexachlorobenzene in MDA-MB-231 human breast cancer cell line. *Toxicol Sci* 120:284-296, 2011.
63. Pontillo CA, Rojas P, Chiappini F, et al. Action of hexachlorobenzene on tumor growth and metastasis in different experimental models. *Toxicol Appl Pharmacol* 268:331-342, 2013.
64. Moses H, Barcellos-Hoff MH. TGF β biology in mammary development and breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3:a003277, 2011.
65. Humbert L, Neel JC, Lebrun JJ. Targeting TGF- β signaling in human cancer therapy. *Trends Cell Mol Biol* 5:69-107, 2010.
66. Tan AR, Alexe G, Reiss M. Transforming growth factor- β signaling: emerging stem cell target in metastatic breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 115:453-495, 2009.
67. Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 19:2783-2810, 2005.
68. Haarmann-Stemmann T, Bothe H, Abel J. Growth factors, cytokines and their receptors as downstream targets of aryl hydrocarbon receptor (AhR) signaling pathways. *Biochem Pharmacol* 77:508-520, 2009.
69. Wolff S, Harper PA, Wong JM, Mostert V, Wang Y, Abel J. Cell-specific regulation of human aryl hydrocarbon receptor expression by transforming growth factor β -1. *Mol Pharmacol* 59:716-724, 2001.
70. Gómez-Durán A, Carvajal-González JM, Mulero-Navarro S, Santiago-Josefat B, Puga A, Fernández-Salguero PM. Fitting a xenobiotic receptor into cell homeostasis: how the dioxin receptor interacts with TGF β signaling. *Biochem Pharmacol* 77:700-712, 2009.
71. Miret N, Pontillo C, Ventura C, et al. Hexachlorobenzene modulates the crosstalk between the aryl hydrocarbon receptor and transforming growth factor- β 1 signaling, enhancing human breast cancer cell migration and invasion. *Toxicology* 366:20-31, 2016.
72. Filho AL, Lopes JM, Schmitt FC. Angiogenesis and breast cancer. *J Oncol pii: 576384*, 2010.
73. Koch S, Tugues S, Li X, Gualandi L, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J* 437:169-183, 2011.
74. Timoshenko AV, C Chakraborty, GF Wagner, PK Lala. COX-2-mediated stimulation of the lymphangiogenic factor VEGF-C in human breast cancer. *British J Cancer* 94:1154-1163, 2006.
75. Pontillo C, Español A, Chiappini F, et al. Hexachlorobenzene promotes angiogenesis in vivo, in a breast cancer model and neovasculogenesis in vitro, in the human microvascular endothelial cell line HMEC-1. *Toxicol Lett* 239:53-64, 2015.
76. To Figueras J, Sala M, Otero R, et al. Metabolism of hexachlorobenzene in humans: association between serum levels and urinary metabolites in a highly exposed population. *Environ Health Perspect* 105:78-83, 1997.
77. Chiappini F, Alvarez L, Lux-Lantos V, Randi AS, Kleiman de Pisarev DL. Hexachlorobenzene triggers apoptosis in rat thyroid follicular cells. *Toxicol Sci* 108:301-310, 2009.
78. Ralph JL, Orgebin-Crist MC, Lareyre JJ, Nelson CC. Disruption of androgen regulation in the prostate by the environmental contaminant hexachlorobenzene. *Environ Health Perspect* 111:461-466, 2003.

Información relevante

El hexaclorobenceno como factor de riesgo en el cáncer de mama

Respecto a la autora

Andrea S. Randi. Licenciada en Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA), 1992; Doctora en Ciencias Biológicas, UBA, 1999. Investigadora Independiente del CONICET, Directora del Laboratorio de Efectos Biológicos de Contaminantes Ambientales, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina. Especialidades: Toxicología, Oncología. Jefa de Trabajos Prácticos, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, UBA. Trabajos publicados en revistas internacionales con referato: 29; presentaciones a congresos: 124 trabajos, de los cuales 39 fueron presentados en Congresos Internacionales y 85 en Congresos Nacionales.



Respecto al artículo

Las alteraciones en el microambiente estrogénico podrían influir sobre el comportamiento biológico de la glándula mamaria y los tumores, llevando a lesiones preneoplásicas o a un aumento en la malignidad tumoral mamaria.

La autora pregunta

La exposición al hexaclorobenceno (HCB) incrementa el desarrollo tumoral mamario en diferentes modelos con animales, promoviendo malignidad y metástasis pulmonar. El HCB (0.005-0.05 μM) incrementa la proliferación en MCF-7 (RE-alfa), sin cambios en MDA-MB-231 (-RE-alfa), lo que indica que depende de RE-alfa. El HCB altera el ciclo celular en MCF-7 dependiendo de la dosis: 0.005 μM promueven la progresión del ciclo, aumentando la ciclina D1 y reduciendo la localización nuclear de p27 por incremento de la interacción p27/c-Src; mientras que 5 μM retrasan la progresión del ciclo y promueven la formación del complejo E-CDK2-p27.

¿Cómo afecta el hexaclorobenceno a la progresión del ciclo celular en células MCF-7?

- A) No afecta la progresión del ciclo celular.
- B) Aumenta en función de la dosis.
- C) Aumenta en dosis bajas.
- D) Disminuye en dosis bajas.
- E) Aumenta en dosis altas.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/153099

Palabras clave

hexaclorobenceno, desorganizador endocrino, cáncer de mama, receptor de hidrocarburos aromáticos, c-Src quinasa, metástasis, factor de crecimiento transformante-beta 1

Key words

hexachlorobenzene, endocrine disruptor, breast cancer, aryl hydrocarbon receptor, c-src kinase, metastasis, transforming growth factor beta

Lista de abreviaturas y siglas

PCB, bifenilos policlorados; AhR, receptor de hidrocarburos aromáticos; TCDD, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina; HCB, hexaclorobenceno; DE, desorganizadores endocrinos; RE, receptor de estrógenos; BPA, bifenoil A; DDT, diclorodifeniltricloroetano; DDE, p,p-diclorodifenildicloroetileno; beta-HCH, beta-hexaclorociclohexano; RP, receptor de progesterona; RFC, receptores de factores de crecimiento; TEB, yemas terminales; IGF-1, factor de crecimiento tipo 1 similar a la insulina; EGF, factor de crecimiento epidérmico; TGF-beta1, factor de crecimiento transformante beta1; MMP, metaloproteasas; p.c., peso corporal; Cx43, conexina 43; PI3K, fosfoinositol 3 quinasa; EGFR, receptor de factor de crecimiento epidérmico; RE-alfa, receptor de estrógenos alfa; alfa-SMA, alfa-actina de músculo liso; NMU, N-nitroso N-metilurea; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular; VEGFR-2, receptor de tipo 2 del VEGF; COX-2, ciclooxigenasa 2.

Cómo citar

Randi AS, Pontillo CA, Cocca CM, Miret MV, Ventura C, Zárate LV, Chiappini FA, Álvarez L, Kleiman de Pisarev DL. El hexaclorobenceno como factor de riesgo en el cáncer de mama. *Salud i Ciencia* 22(8):734-42, Dic-Mar, 2018.

How to cite

Randi AS, Pontillo CA, Cocca CM, Miret MV, Ventura C, Zárate LV, Chiappini FA, Álvarez L, Kleiman de Pisarev DL. Hexachlorobenzene as a risk factor in breast cancer. Salud i Ciencia 22(8):734-42, Dic-Mar, 2018.

Orientación

Diagnóstico

Conexiones temáticas

Bioquímica, Endocrinología y Metabolismo, Oncología, Salud Pública, Toxicología

El síndrome urémico hemolítico y manejo renal de proteínas

Hemolytic uremic syndrome and renal handling of proteins

Federico Ochoa

Médico, Investigador docente, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Abril Seyahian, Farmacéutica, Becaria doctoral CONICET, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Elsa Zotta, Médica, Jefa de Patología; Profesora adjunta, IFIBIO Houssay – CONICET, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



www.siicsalud.com/dato/experto.php/153076

Recepción: 15/1/2017 - Aprobación: 30/3/2018
Primera edición: 21/5/2018

Enviar correspondencia a: Elsa Zotta, Universidad de Buenos Aires, 1121, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
ezotta@fmed.uba.ar

+ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.



www.dx.doi.org/10.21840/siic/153076

Abstract

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is defined by the triad of hemolytic anemia microangiopathic, thrombocytopenia and acute renal failure. In Argentina it constitutes the first cause of acute renal failure in Pediatrics. Approximately 2-4% of patients die during the acute phase of the disease, and only a third of the remaining 96% survive with renal sequelae, such as the persistence of proteinuria. A healthy adult filters around 5000 mg/day of proteins, with an excretion in urine of 150 mg/day. The little quantity of proteins excreted indicates the presence of a reabsorption mechanism at the level of the proximal tubule. Therefore, the tubular reabsorption plays a very important role since it is the main mechanism responsible for preventing the depletion of protein. For approximately 30 years, it has been known that albumin is reabsorbed in the proximal tubule. Protein reabsorption occurs by a clathrin-dependent receptor mediated endocytosis mechanism and by fluid phase endocytosis. The basic mechanism of renal damage in typical and atypical HUS has been described as a thrombotic microangiopathy, but of different causes. However, the pathophysiology of this disease is more complex than what was believed since the emerging tubular alteration will evolve into failures of the protein endocytosis mechanism that are added to the alterations at the level of the glomerular filtration barrier.

Key words: proteinuria, megalin, cubilin, FCRN, podocyte, endocytosis, slit diaphragm, hemolytic uremic syndrome, atypical HUS, renal failure

Resumen

El síndrome urémico hemolítico (SUH) está definido por la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda.

En Argentina constituye la primera causa de insuficiencia renal aguda en pediatría. Aproximadamente, del 2% al 4% de los pacientes mueren durante la fase aguda de la enfermedad, y solo un tercio del 96% restante que sobrevive lo hace con secuelas renales, como la persistencia de la proteinuria. Un individuo adulto sano filtra alrededor de 5000 mg/día de proteínas, si bien la excreción en orina es escasa (150 mg/día). La escasa cantidad de proteínas excretadas indica la presencia de un mecanismo de reabsorción a nivel del túbulo proximal. Por lo tanto, la reabsorción tubular renal desempeña un papel muy importante ya que, ante una función glomerular normal, es el principal mecanismo encargado de evitar la depleción proteica corporal. Desde hace aproximadamente 30 años se sabe que la albúmina es reabsorbida en el túbulo proximal. La reabsorción proteica se produce por un mecanismo de endocitosis mediada por el receptor dependiente de clatrina y por endocitosis de fase líquida. Clásicamente se ha descrito que el mecanismo básico del daño renal en el SUH típico y en el atípico es una microangiopatía trombótica, pero de diferentes causas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la fisiopatología de esta enfermedad es más compleja de lo que se creía, ya que la alteración tubular que surge va a evolucionar en fallas en el mecanismo de endocitosis de proteínas que se suman a las eliminadas por las alteraciones a nivel de la barrera de filtración glomerular.

Palabras clave: proteinuria, megalina, cubilina, FCRN, podocito, endocitosis, diafragma de filtración, síndrome urémico hemolítico, SUH atípico, insuficiencia renal

Introducción

El síndrome urémico hemolítico (SUH) está definido por la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. El 90% de los casos de SUH es típico, con la presencia de diarrea asociada con bacterias patógenas como *Escherichia coli* O157-H7, productora de toxinas Shiga tipo I y II.¹

En Argentina constituye la primera causa de insuficiencia renal aguda en pediatría; la fuente de contagio más común es el consumo de carne mal cocida. Asimismo, la transmisión de persona a persona ha sido comprobada en convivientes de niños que lo padecían.²

Aproximadamente, entre el 2% y el 4% de los pacientes fallecen durante la fase aguda de la enfermedad, y solo un tercio del 96% restante que sobrevive lo hace con

secuelas renales, como la persistencia de la proteinuria. Los parámetros a tener en cuenta en la evolución a la cronicidad³ son la persistencia de la proteinuria asociada con la aparición de fibrosis tubulointerstial.⁴

La forma de SUH atípica obedece a diversas etiologías⁵ y representa alrededor del 5% al 10% de los casos; la forma familiar corresponde a menos del 3% y se vincula principalmente con la desregulación en la vía alternativa del complemento. Se han descrito patrones de herencia autosómica, tanto dominante como recesiva, implicados en la región cromosómica 1q32. Esta región del genoma humano contiene el denominado sistema regulador de la activación del complemento humano (*human regulator of complement activation*; RCA) un conjunto de genes que codifican proteínas del complemento presentes en

el plasma o en las superficies celulares, cuya función es regular la activación del complemento como el factor H.⁵

Aunque las lesiones glomerulares observadas en el SUH típico involucran principalmente la aparición de microangiopatía trombótica, es muy poca la información disponible hasta el momento acerca del efecto de la toxina Shiga en la evolución de la lesión renal y el origen de la proteinuria.

Manejo renal de proteínas en condiciones normales

Un individuo adulto sano filtra alrededor de 5000 mg/día de proteínas,⁶ con escasa excreción en orina (150 mg/día). La escasa cantidad de proteínas excretadas indica la presencia de un mecanismo de reabsorción a nivel del túbulo proximal.^{6,7} Por lo tanto, la reabsorción tubular renal desempeña un papel muy importante ya que, ante una función glomerular normal, es el principal mecanismo encargado de evitar la depleción proteica corporal.

La principal proteína del plasma de los mamíferos es la albúmina, la cual cumple con funciones vitales para el organismo.^{8,9} El riñón es el órgano encargado de mantener la concentración plasmática de albúmina evitando su pérdida por orina. La albuminuria ha sido utilizada desde hace años como marcador de lesión renal, ya sea que esta pérdida esté originada en una disfunción glomerular, en una alteración de la reabsorción tubular o en una combinación de ambas.

Función glomerular

El primer sitio de la nefrona donde se inicia el manejo renal de las proteínas es el glomérulo, que presenta uno de los más altos niveles de permeabilidad al agua de los tejidos de mamíferos, mientras que actúa simultáneamente como una de las mayores barreras selectivas para solutos en el cuerpo.

La filtración proteica está determinada por las diferentes capas de la barrera de filtración glomerular. La primera capa es el endotelio vascular, el cual se encuentra revestido por una sialoproteína de carga negativa llamada podocalixina.¹⁰ Es un endotelio fenestrado, cuyos poros miden hasta 70 nm y limitan solamente el paso de los elementos figurados de la sangre.¹¹ La segunda capa es la membrana basal glomerular, con un grosor de aproximadamente 300 a 350 nm, y que está compuesta por tres partes: lámina rara interna, lámina densa y lámina rara externa. Esta segunda capa está formada principalmente por colágeno tipo IV, laminina, nidógeno y proteoglicanos (perlecano y agrina).¹² También tiene carga negativa (antiguamente conocida como polianión de la membrana basal). La membrana basal constituye un filtro físico para moléculas con un peso molecular superior a 1 kDa.^{6,13}

A pesar de que, históricamente, siempre se consideró a la membrana basal como la principal determinante de la filtración glomerular, actualmente se ha visto que es la tercera capa la que define las características del ultrafiltrado. En efecto, esta capa está formada por las células epiteliales viscerales de la cápsula de Bowman (podocitos). Estos son considerados como uno de los componentes más importantes de la barrera de filtración glomerular, sobre todo en relación con el manejo de las proteínas. Por lo tanto, constituyen un sitio clave en la patogénesis de la enfermedad renal proteinúrica.¹⁴

El podocito tiene una estructura compleja: está formado por un cuerpo y por las prolongaciones primarias de las que se originan los pies o pedicelos en contacto di-

recto con la membrana basal del capilar glomerular. El espacio entre dos pedicelos constituye una estructura conocida como diafragma de filtración, con poros de 4 a 14 nm.¹⁵ En este sitio hay una gran cantidad de proteínas que unen los podocitos entre sí y con el citoesqueleto de actina.

Una de las primeras proteínas descritas fue la nefrina, producto del gen *NPHS* y una de las proteínas claves en el funcionamiento del diafragma.¹⁶ Aunque la función de la nefrina aún no está completamente dilucidada, estudios recientes indican que actúa como una molécula de señalización que mantiene la estructura del citoesqueleto de actina.^{14,17,18} Alteraciones en su función pueden manifestarse como borrado de los pies de los podocitos.

La superficie externa de los podocitos está cubierta por podocalixina,¹⁰ que también reviste el endotelio capilar. Esta proteína permite la separación entre los pedicelos y la formación del diafragma de filtración. La podocalixina es el blanco del daño en muchas enfermedades renales glomerulares que afectan la forma de los pedicelos y que, por lo tanto, también alteran la expresión de las proteínas del diafragma.^{19,20}

Una de las consecuencias de la disfunción podocitaria es la aparición de albuminuria. Aunque esta última es un importante marcador del inicio y la progresión de la enfermedad renal,²¹ el mecanismo por el cual se produce la albuminuria aún es tópicamente de debate. Estudiamos en nuestro laboratorio ratas inoculadas con sobrenadante de cultivo de bacterias recombinantes que expresan Stx2, en dosis letales. Estos animales presentaron un cuadro clínico e histopatológico similar al observado en los seres humanos.²² Mediante técnicas de inmunohistoquímica detectamos una disminución de la señal para nefrina y podocalixina, resultado que fue corroborado por *Western blot*. Obtuvimos resultados similares en un riñón humano con SUH atípico por déficit de factor H.

Función tubular

El segundo punto en la nefrona encargado del manejo de las proteínas es el túbulo proximal. Desde hace aproximadamente 30 años se sabe que la albúmina es reabsorbida en el túbulo proximal.²³ La reabsorción proteica se produce por un mecanismo de endocitosis mediada por un receptor dependiente de clatrina y por una endocitosis por fase líquida. Una vez endocitada por cualquiera de los dos mecanismos, la proteína sigue la vía endosomal hacia el lisosoma, donde es degradada,^{24,25} o bien puede seguir una vía de transcitosis a través de la célula, desde la membrana apical hasta la basolateral, que la dirige a la sangre sin ser degradada.²⁶⁻²⁹

Las proteínas involucradas en la endocitosis dependiente de clatrina incluyen un complejo formado por megalina y cubilina. La megalina tiene un peso molecular de 600 kDa y pertenece a la familia de receptores LDL (LDLR).³⁰ Por su parte, la cubilina tiene un peso molecular de 460 kDa.

La albúmina puede ser rápidamente degradada en pequeños péptidos que vuelven al líquido luminal y son excretados como restos de albúmina en la orina.³¹ La endocitosis no selectiva en fase líquida es un mecanismo rápido de reabsorción.^{32,33} Ambos mecanismos (dependiente de clatrina y fase líquida) presentan diferente expresión en los segmentos del túbulo proximal, con lo que la reabsorción y la degradación dependiente de clatrina son mayores en S1.^{31,34,35} La endocitosis en fase líquida es-

tá relacionada con el receptor Fc neonatal (FcRn), que se expresa en los seres humanos a nivel renal en el endotelio, los podocitos, el túbulo colector y la membrana apical del túbulo proximal.³⁶ Su función es transportar albúmina a través de membranas, preservando las características funcionales de la molécula.³⁷

Tanto las vesículas endocíticas dependientes de clatrina que contienen albúmina unida a megalina y cubilina, como las de fase líquida que contienen albúmina unida a FcRn tienen un pH intravesicular de 5 aproximadamente. Sin embargo, se ha identificado en vesículas endosómicas que incluyen FcRn un comportamiento diferente a la megalina y a la cubilina con respecto al pH intraendosomal. Este pH bajo produce la disociación de la albúmina de la megalina y la cubilina, permitiendo su pasaje al lisosoma y el reciclamiento de los receptores a la membrana. Pero esta disminución del pH aumenta la unión de la albúmina a FcRn.³⁷⁻⁴⁰ De esta forma, la albúmina escapa de la vía de degradación lisosomal^{41,42} y realiza la transcitosis,⁴³⁻⁴⁵ permitiendo el pasaje de albúmina de vuelta a la circulación (Figura 1).

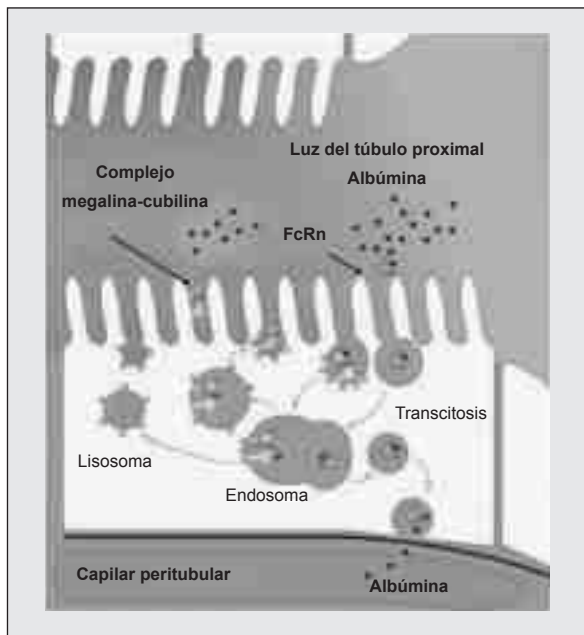


Figura 1. Esquema de los mecanismos de reabsorción de albúmina en el túbulo proximal.

Estudios funcionales han demostrado que la megalina^{46,47} está regulada por el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF-beta1), afectando el nivel de albúmina urinaria. Existe información de que el daño tubular observado en el SUH es inducido por efecto directo de la toxina Shiga en las células epiteliales tubulares.⁴⁸ En las ratas inoculadas con dosis letales de toxina Shiga²² hemos caracterizado la respuesta tubular temprana. Detectamos un cambio inmunofenotípico inducido por TGF-beta1. Este es el primer paso en la evolu-

ción a una transformación epitelio-mesenquimática y a la aparición posterior de fibrosis intersticial.

Teniendo en cuenta nuestros resultados es factible que la función tubular se encuentre alterada y, por lo tanto, se manifieste con una disfunción a nivel de la reabsorción tubular de proteínas. En efecto, hemos encontrado que la megalina disminuye su expresión en la superficie del túbulo proximal, formando inclusiones intracitoplasmáticas, tanto en el SUH típico como en el atípico.

Conclusión

Recientemente, la función específica de la barrera de filtración glomerular y del túbulo proximal en el manejo renal de proteínas y la aparición de albuminuria ha sido reevaluada. La filtración de albúmina bajo condiciones fisiológicas es mayor de lo que se creía hasta el momento. De esta forma, se ha determinado la importancia del túbulo proximal en minimizar la pérdida de albúmina filtrada por medio de la reabsorción de esta sustancia. El túbulo normal reabsorbe prácticamente toda la albúmina filtrada (Figura 2).

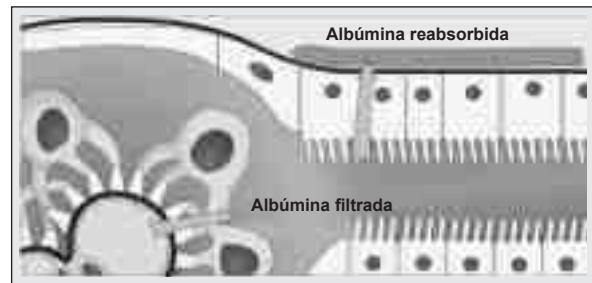


Figura 2. Esquema del manejo renal de proteínas.

Cuando hay una alteración glomerular, el túbulo continúa reabsorbiendo albúmina, pero se pierden las de origen glomerular (proteinuria de causa glomerular) (Figura 3A). Sin embargo, cuando la lesión tubular se observa en ausencia de daño glomerular, se produce una proteinuria caracterizada por la presencia de albúmina, por alteración en la endocitosis (Figura 3B). Cuando, en forma conjunta, existe lesión glomerular y tubular se encuentran proteínas en orina que corresponden a las eliminadas por daño de la barrera de filtración glomerular y a las que no se han podido reabsorber en el túbulo proximal (Figura 3C). Este último sería el caso de producción de proteinuria, tanto en el SUH típico como en el atípico.

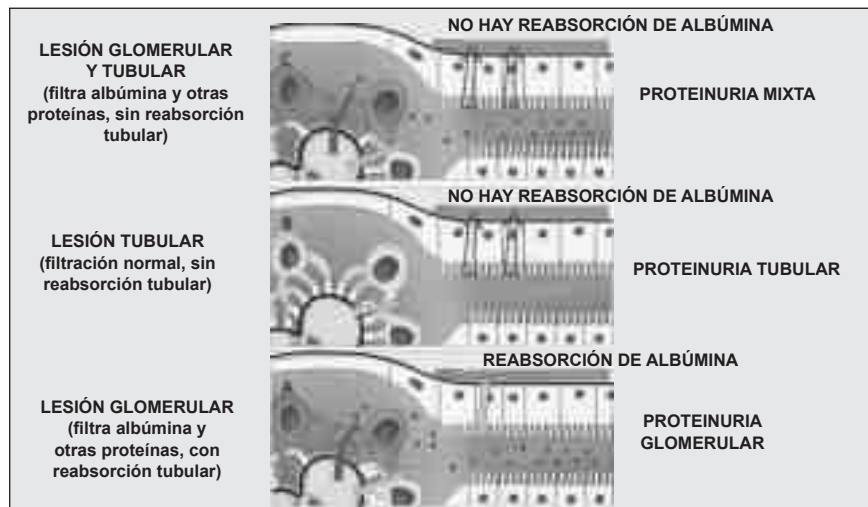


Figura 3. Esquema del manejo renal de proteínas cuando hay lesión glomerular, tubular y de ambas estructuras.

Clásicamente se ha descrito que el mecanismo básico del daño renal en el SUH típico y en el atípico es una microangiopatía trombótica, pero de diferentes causas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la fisiopatología de esta enferme-

dad es más compleja de lo que se creía ya que la alteración tubular que surge va a evolucionar en fallas en el mecanismo de endocitosis de proteínas que se suman a las eliminadas por las alteraciones a nivel de la barrera de filtración glomerular.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Rivero MA, et al. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* and hemolytic-uremic syndrome in Argentina. *Medicina* (Buenos Aires) 64(4):352-356, 2004.
2. Ibarra C, et al. Hemolytic uremic syndrome caused by enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. *Arch Argent Pediatr* 106(5):435-442, 2008.
3. Repetto HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Kidney Int* 52(6):1708-1719, 1997.
4. Bohle A, Strutz F, Muller GA. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium. *Exp Nephrol* 2(4):205-210, 1994.
5. Monteverde ML. Síndrome Urémico hemolítico. *Nefrología, diálisis y trasplante* 34(1):27-41, 2014.
6. Giebisch GW. Organization of the Urinary System. En: *Medical Physiology*, W. Boron (Ed.). Elsevier Science; 2003. Pp. 737-755.
7. Ganong W. *Review of Medical Physiology*. 22ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2005.
8. Bhattacharya AA, Grune T, Curry S. Crystallographic analysis reveals common modes of binding of medium and long-chain fatty acids to human serum albumin. *J Mol Biol* 303(5):721-732, 2000.
9. Kragh-Hansen U. Molecular aspects of ligand binding to serum albumin. *Pharmacol Rev* 33(1):17-53, 1981.
10. Michael AF, Blau E, Vernier RL. Glomerular polyanion. Alteration in aminonucleoside nephrosis. *Lab Invest* 23(6):649-657, 1970.
11. Valtin HS. *Renal function*. 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1996.
12. Ulate G. *Fisiología renal*. San José: Editorial de la Universidad de Costa Rica; 2006.
13. Tryggvason K, Pettersson E. Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. *J Intern Med* 254(3):216-224, 2003.
14. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. Advances in the biology and genetics of the podocytopathies: implications for diagnosis and therapy. *Arch Pathol Lab Med* 133(2):201-216, 2009.
15. Rodewald R, Karnovsky MJ. Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse. *J Cell Biol* 60(2):423-433, 1974.
16. Kestila M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1(4):575-582, 1998.
17. Benzing T. Signaling at the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 15(6):1382-1391, 2004.
18. Yuan H, Takeuchi E, Salant DJ. Podocyte slit-diaphragm protein nephrin is linked to the actin cytoskeleton. *Am J Physiol Renal Physiol* 282(4):F585-591, 2002.
19. Kershaw DB, et al. Molecular cloning, expression, and characterization of podocalyxin-like protein 1 from rabbit as a transmembrane protein of glomerular podocytes and vascular endothelium. *J Biol Chem* 270(49):29439-29446, 1995.
20. Kerjaschki D, Sharkey DJ, Farquhar MG. Identification and characterization of podocalyxin--the major sialoprotein of the renal glomerular epithelial cell. *J Cell Biol* 98(4):1591-1596, 1984.
21. Jerums G, et al. Why is proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials? *Kidney Int Suppl* 63:S87-92, 1997.
22. Zotta E, et al. Development of an experimental hemolytic uremic syndrome in rats. *Pediatr Nephrol* 23(4):559-567, 2008.
23. Park CH, Maack T. Albumin absorption and catabolism by isolated perfused proximal convoluted tubules of the rabbit. *J Clin Invest* 73(3):767-777, 1984.
24. Birn H, et al. Cubilin is an albumin binding protein important for renal tubular albumin reabsorption. *J Clin Invest* 105(10):1353-1361, 2000.
25. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 280(4):F562-573, 2001.
26. Russo LM, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 71(6):504-513, 2007.
27. Sandoval RM, et al. Multiple factors influence glomerular albumin permeability in rats. *J Am Soc Nephrol* 23(3):447-457, 2012.
28. Dickson LE, et al. The proximal tubule and albuminuria: really! *J Am Soc Nephrol* 25(3):443-453, 2014.
29. Tenten V, et al. Albumin is recycled from the primary urine by tubular transcytosis. *J Am Soc Nephrol* 24(12):1966-1980, 2013.
30. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3(4):256-266, 2002.
31. Clapp WL, et al. Axial heterogeneity in the handling of albumin by the rabbit proximal tubule. *Lab Invest* 58(5):549-558, 1988.
32. Mansson LE, et al. Progression of bacterial infections studied in real time--novel perspectives provided by multiphoton microscopy. *Cell Microbiol* 9(10):2334-2343, 2007.
33. Melican K, et al. Bacterial infection-mediated mucosal signalling induces local renal ischaemia as a defence against sepsis. *Cell Microbiol* 10(10):1987-1998, 2008.
34. Wall DA, Maack T. Endocytic uptake, transport, and catabolism of proteins by epithelial cells. *Am J Physiol* 248(1):C12-20, 1985.
35. Maack T, et al. Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kidney Int* 27(4):607-615, 1985.
36. Haymann JP, et al. Characterization and localization of the neonatal Fc receptor in adult human kidney. *J Am Soc Nephrol* 11(4):632-639, 2000.
37. Sarav M, et al. Renal FcRn reclaims albumin but facilitates

- elimination of IgG. *J Am Soc Nephrol* 20(9):1941-1952, 2009.
38. Andersen JT, et al. Cross-species binding analyses of mouse and human neonatal Fc receptor show dramatic differences in immunoglobulin G and albumin binding. *J Biol Chem* 285(7):4826-4836, 2010.
39. Simister NE, Rees AR. Isolation and characterization of an Fc receptor from neonatal rat small intestine. *Eur J Immunol* 15(7):733-738, 1985.
40. Chaudhury C, et al. Albumin binding to FcRn: distinct from the FcRn-IgG interaction. *Biochemistry* 45(15):4983-4990, 2006.
41. Greive KA, et al. Glomerular permselectivity factors are not responsible for the increase in fractional clearance of albumin in rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 159(3):1159-1170, 2001.
42. Hilliard LM, et al. Characterization of the urinary albumin degradation pathway in the isolated perfused rat kidney. *J Lab Clin Med* 147(1):36-44, 2006.
43. Koltun M, et al. Mechanism of hypoalbuminemia in rodents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288(4):H1604-1610, 2005.
44. Eppel GA, et al. The return of glomerular-filtered albumin to the rat renal vein. *Kidney Int* 55(5):1861-1870, 1999.
45. Koltun M, Comper WD. Retention of albumin in the circulation is governed by saturable renal cell-mediated processes. *Microcirculation* 11(4):351-360, 2004.
46. Christensen EI, et al. Segmental distribution of the endocytosis receptor gp330 in renal proximal tubules. *Eur J Cell Biol* 66(4):349-364, 1995.
47. Russo LM, et al. Renal processing of albumin in diabetes and hypertension in rats: possible role of TGF-beta1. *Am J Nephrol* 23(2):61-70, 2003.
48. Creydt VP, et al. Cytotoxic effect of Shiga toxin type 2 and its B subunit on human renal tubular epithelial cell cultures. *Medicina (Buenos Aires)* 65(2):147-150, 2005.
49. Ochoa F, et al. Characterization of stx2 tubular response in a rat experimental model of hemolytic uremic syndrome. *Am J Nephrol* 32(4):340-346, 2010.

Información relevante

El síndrome urémico hemolítico y manejo renal de proteínas

Respecto al autor

Fernando Ochoa. Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. PhD, Especialista en Nefrología. Docente, Jefe de Trabajos Prácticos, Departamento de Fisiología, UBA.



Respecto al artículo

Clásicamente, se ha descrito que el mecanismo del daño renal en el síndrome urémico hemolítico es una microangiopatía trombótica. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la fisiopatología de este síndrome es más compleja de lo que se creía ya que la alteración tubular desarrollada conlleva fallas en el mecanismo de endocitosis de proteínas, las cuales se suman a las eliminadas por las alteraciones a nivel de la barrera de filtración.

El autor pregunta

A diferencia del concepto clásico, actualmente se conoce que la albúmina es capaz de atravesar la barrera de filtración glomerular, generando una alta concentración en el volumen de filtrado glomerular (5 g/día). Sin embargo, es muy escasa la cantidad que aparece en orina, la cual, en su mayor parte, está conformada por productos de degradación.

¿Cuál es la vía de formación de los productos de degradación de la albúmina que aparecen en la orina?

- A) Vía lisosomal (endocitosis mediada por receptor).
- B) Durante su pasaje por la barrera de filtración.
- C) Endocitosis en fase líquida.
- D) En las células de la cápsula de Bowman.
- E) Antes de filtrar por enzimas de superficie endotelial.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/153076

Palabras clave

proteinuria, megalina, cubilina, FCRN, podocito, endocitosis, diafragma de filtración, síndrome urémico hemolítico, SUH atípico, insuficiencia renal

Key words

proteinuria, megalin, cubilin, FCRN, podocyte, endocytosis, slit diaphragm, hemolytic uremic syndrome, atypical HUS, renal failure

Lista de abreviaturas y siglas

SUH, síndrome urémico hemolítico; RCA, regulador de la activación del complemento humano; LDLR, receptores LDL; TGF-beta1, factor de crecimiento transformante beta 1.

Cómo citar

Ochoa F, Seyahian A, Zotta E. El síndrome urémico hemolítico y manejo renal de proteínas. *Salud i Ciencia* 22(8):743-8, Dic-Mar 2018.

How to cite

Ochoa F, Seyahian A, Zotta E. Hemolytic uremic syndrome renal handling of proteins. *Salud i Ciencia* 22(8):743-8, Dic-Mar 2018.

Orientación

Clínica

Conexiones temáticas

Anatomía Patológica, Nefrología y Medio Interno, Pediatría, Trasplantes

Importante correlación entre el estado de la vitamina D y la densidad mineral ósea en la anorexia nerviosa¹

Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa²

Bone 78:212-215, Sep 2015

Gatti D, El Ghoch M, Viapiana O, Dalle Grave R

University of Verona, Verona; Villa Garda Hospital, Garda, Italia

En las pacientes con anorexia nerviosa existe una importante correlación entre el estado de la vitamina D y la densidad mineral ósea de la cadera. La magnitud de la asociación no se modifica al considerar el índice de masa corporal o el peso corporal.

Palabras clave: anorexia nerviosa, vitamina D, densidad mineral ósea, 25(OH)D
 Conflictos de interés: No declarados.
 Especialidades Principales: Endocrinología y Metabolismo, Nutrición

Especialidades Relacionadas: Osteoporosis y Osteopatías Médicas, Diagnóstico por Laboratorio

Original comentado

(Resumen escrito por el Comité de Redacción Científica de SIIC)

Introducción

La amenorrea es un cuadro frecuente entre las mujeres con anorexia nerviosa, un trastorno alimentario que se inicia, por lo general, en la pubertad. La anorexia nerviosa compromete la salud ósea y se asocia con densidad mineral ósea (DMO) baja, como consecuencia de la menor adquisición de masa ósea en la adolescencia y de la pérdida de masa ósea en los primeros años de la adultez. Sólo unos pocos estudios con muestras reducidas de pacientes analizaron las consecuencias del estado de la vitamina D sobre la salud ósea, en pacientes con anorexia nerviosa. En un trabajo con 29 enfermas con anorexia nerviosa se encontraron niveles normales de vitamina D, definidos como aquellos por encima de 16 ng/ml.

En otro estudio también se comprobó una prevalencia muy baja de deficiencia de vitamina D (DVD), definida en presencia de niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) por debajo de 20 ng/ml en las pacientes con anorexia nerviosa, respecto de los controles; sin embargo, en esa investigación, las enfermas con anorexia nerviosa recibieron suplementos de vitamina D, en dosis de 400 UI por día. En un metanálisis reciente de 15 ensayos con 927 participantes, los enfermos con anorexia nerviosa tuvieron niveles séricos de 25(OH)D significativamente inferiores a los registrados en los controles.

El objetivo del presente estudio fue determinar el estado de la vitamina D en una amplia cohorte de pacientes con anorexia nerviosa no tratadas con vitamina D y evaluar si la DVD en estas enfermas se asocia con efectos deletéreos sobre la salud ósea, en comparación con las pacientes con anorexia nerviosa, sin DVD.

Para el estudio del metabolismo óseo se valoraron los niveles de los marcadores de recambio óseo esclerostina (SOST, por su sigla en inglés) y Dickkopf-1 (DKK1); los autores recuerdan que la vía de señalización Wnt/ β -catenina tiene una participación crucial en la formación de hueso, al afectar el número de los osteoblastos y al inducir la maduración y diferenciación de sus precursores. La SOST y el DKK1 son antagonistas de esta vía.

Comentario 1

Si la recuperación es temprana, es posible reducir y mejorar la osteoporosis

María Belén Pires

Lic. en Nutrición, Miramar, Argentina

La pérdida de peso progresiva que presentan los pacientes con anorexia nerviosa (AN) se debe a la autorrestricción de la ingesta de alimentos, sobre todo de los más ricos en calorías. Esta mala alimentación puede provocar la presencia de osteoporosis (enfermedad que se caracteriza por una disminución de la masa ósea). Se ha comprobado que la densidad mineral ósea se encuentra más disminuida en la columna vertebral, el fémur y la cadera tanto de hombres como de mujeres con AN. Lo más común es que esta pérdida localizada de masa ósea acabe en fractura. Se ha visto que si la enfermedad se acompaña de purgas, no influye en la pérdida de masa ósea.

También se registran trastornos endocrinos que son resultado de la falta de nutrientes del organismo para llevar a cabo sus funciones correctamente y de la pérdida de peso. Uno de estos trastornos es la amenorrea hipotalámica, que es provocada por la pérdida de estrógenos; junto con la de colágeno, es la causa principal de la pérdida de masa ósea en este tipo de pacientes. En estos individuos, la leptina se encuentra disminuida; esta actúa como factor protector contra la resorción ósea. Al encontrarse en bajos niveles, existe pérdida de hueso.

La triyodotironina también desempeña un papel importante en la pérdida de masa ósea, ya que al estar involucrada en la mineralización ósea y el crecimiento y encontrarse reducida en estos trastornos, puede provocar pérdida de masa ósea. La hipercortisolemia, es decir niveles altos de cortisol, provoca un déficit en la formación ósea y pérdida grave de densidad mineral ósea.

La melatonina también puede tener un importante papel en los trastornos de la conducta alimentaria (TCA). Se ha comprobado que los cambios en la concentración de melatonina están relacionados directamente con la disminución de tejido óseo

¹ Título traducido; ² Título original.

en pacientes con AN. La melatonina influye en los procesos de remodelación ósea. En este tipo de pacientes los ritmos circadianos se encuentran alterados, por lo que la secreción de melatonina es deficitaria. Una administración exógena de esta podría resultar beneficiosa para controlar el deterioro del hueso en pacientes con TCA.

En cuanto a los factores dietarios, en este tipo de trastornos la ingestión de calcio y vitamina D es muy baja debido a que los alimentos con mayor cantidad de ellos, como los lácteos, son considerados como grasos. Además de la falta de ingesta, los niveles de estrógenos aumentados también se relacionan directamente con estos dos nutrientes, ya que provoca la salida de calcio óseo. Niveles altos de calcio pueden detener la resorción ósea y estimular la formación de hueso.

La pérdida de densidad mineral ósea está inversamente relacionada con el peso, es decir que a menos peso mayor pérdida de masa ósea.

En cuanto a la menstruación, se ha comprobado que si la enfermedad aparece antes de haber tenido la menarca, el pronóstico de la densidad mineral es peor que si se produce después. Además, se aumenta el riesgo de presentar fracturas en la edad adulta.

Uno de los principales objetivos de la terapia nutricional es alcanzar el peso adecuado, así como los niveles de grasas óptimos para que vuelva a aparecer la menstruación en este tipo de pacientes, ya que la pérdida de peso provoca su desaparición. Si la recuperación es temprana, es posible reducir y mejorar la osteoporosis o, en el caso de la osteopenia, corregirla aunque no desaparezca totalmente.

Hay estudios que revelan que la práctica de ejercicio físico tiene un efecto beneficioso en la mejoría de la densidad mineral ósea, sin embargo, practicado en exceso puede ser perjudicial. Tampoco es recomendable la práctica de ejercicio con un índice de masa corporal por debajo de 16 kg/m². El ejercicio físico moderado, del tipo paseo a velocidad ligeramente acelerada, ejerce un efecto positivo en el fortalecimiento del hueso dañado por la enfermedad. Por su parte, el ejercicio físico practicado en exceso no solo daña aún más la masa ósea sino que, además, aumenta el riesgo de fracturas ya que se expone el hueso debilitado a un esfuerzo mayor.

Se ha demostrado que la terapia de reemplazo hormonal (estrógenos) no es del todo eficaz, ya que la desnutrición debilita los estrógenos. En cuanto al tratamiento nutricional, el aporte complementario de calcio puede ser eficaz. Se estima que la cantidad necesaria para detectar mejoría es de 1000 mg al día, sobre todo en la adolescencia, cuando se alcanza el pico de masa ósea.

Tras la recuperación del peso y de la menstruación no desaparece la osteoporosis completamente, pues la recuperación de masa ósea es muy lenta y la osteopenia persiste. Se estima que, más o menos, 25 años después de la recuperación no se logra una desaparición total de la osteoporosis. Además, las adolescentes que tienen un curso de la enfermedad corto y una recuperación del peso adecuada, experimentan un aumento tres veces mayor de la masa ósea que las que no tienen esta recuperación. El riesgo de fractura también prevalece incluso 10 años después de la recuperación. El tratamiento más eficaz contra la osteoporosis en los TCA parece ser la recuperación del peso corporal. A pesar de que existen otras terapias que pueden ser efectivas, hay controversia entre los resultados de los diferentes estudios publicados. Otro de los tratamientos que genera mayor controversia es el de la ingesta de calcio y vitamina D, ya que presenta efectos

Pacientes y métodos

Las enfermas con anorexia nerviosa eran asistidas en la unidad de trastornos alimentarios del *Villa Garda Hospital*, en el norte de Italia. Sólo se incluyeron mujeres caucásicas de 13 a 45 años con anorexia nerviosa, según los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*, y amenorrea secundaria de, al menos, seis meses de evolución. El tratamiento del trastorno alimentario requería la internación de las participantes. Se excluyeron las mujeres que recibían terapia hormonal u otras drogas con efectos sobre el metabolismo óseo o la vitamina D. Se determinó el índice de masa corporal (IMC) y se obtuvieron muestras de sangre para la valoración de los niveles séricos del propéptido N-terminal del colágeno tipo 1 (P1NP), telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1 (CTX), parathormona intacta (PTH), 25(OH)D, SOST y DKK1. En 82 pacientes se determinó la DMO por medio de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) en columna lumbar y cadera (cuello femoral y cadera total). La presencia de trastornos psiquiátricos subyacentes se analizó con la *Structured Clinical Interview (SCID)* para el DSM-IV.

Resultados

La cohorte para el análisis estuvo integrada por 89 mujeres con anorexia nerviosa, de 14 a 40 años (edad promedio de 23.3 años). Las pacientes se clasificaron según presentaran estado normal de vitamina D (niveles de 25[OH]D de 20 ng/ml o más altos) o insuficiencia de vitamina D (IVD), es decir concentración < 20 ng/ml. Luego, se definió la DVD grave (< 12 ng/ml), la DVD (≥ 12 ng/ml y < 20 ng/ml), la IVD (≥ 20 ng/ml y < 30 ng/ml) o el estado normal de la vitamina (≥ 30 ng/ml), según las definiciones del *Institute of Medicine*. El 16.9% presentó niveles de 25(OH)D < 12 ng/ml; el 36%, < 20 ng/ml y el 58.4%, concentración por debajo de 30 ng/ml.

La concentración de PTH fue más alta en las pacientes con DVD; sin embargo, no se observaron diferencias en los marcadores de recambio óseo o en los inhibidores de la vía Wnt. Los niveles de SOST se correlacionaron de manera negativa con el peso corporal ($p < 0.03$) y con el IMC ($p < 0.001$) y positivamente con los niveles de DKK1 ($p = 0.03$) sólo en las pacientes con concentración de 25(OH)D ≥ 20 ng/ml. La correlación positiva con el DKK1 se confirmó al considerar el peso corporal. Todas las correlaciones fueron no significativas en la totalidad de la cohorte y en las pacientes con niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml.

La DMO aumentó en relación con los niveles de 25(OH)D en las cuatro categorías. En las pacientes con DVD grave, la DMO de cadera total y cuello femoral fue sustancialmente más baja, en comparación con los valores de las pacientes con niveles de vitamina D > 20 ng/ml ($p < 0.001$). La magnitud de la asociación no se modificó al considerar el IMC o el peso corporal.

Discusión

La DVD es muy común en las personas de edad avanzada; el trastorno se asocia con aumento del riesgo de caídas y de fracturas por fragilidad. Sin embargo, en un estudio de Italia, la DVD también fue frecuente en mujeres jóvenes sanas: el 6% presentó niveles de 25(OH)D por debajo de 12 ng/ml, el 30% tuvo una concentración inferior a los 20 ng/ml y en el 65% de los casos, los niveles estuvieron por debajo de los 30 ng/ml. Los resultados del presente estudio fueron confirmados en un metanálisis reciente de 15 trabajos.

En la cohorte de mujeres con anorexia nerviosa evaluada en esta ocasión, la distribución de los niveles de 25(OH)D fue semejante a la del estudio mencionado (16.9%, 36% y 58.4%, respectivamente); sin embargo, la prevalencia de DVD grave (niveles de 25[OH]D por debajo de 12 ng/ml) fue 2.5 veces más frecuente. Más de una de cada tres enfermas tuvo niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml. Cabe destacar que la asociación encontrada entre los niveles de 25(OH)D y la DMO de cadera en las mujeres con anorexia nerviosa ha sido referida, con anterioridad, en mujeres jóvenes sanas. No obstante, en este último caso, los valores promedio de DMO fueron alrededor de diez veces más altos. En las pacientes con anorexia nerviosa, la DMO de cadera tendió a ser más elevada en presencia de

concentraciones de 25(OH)D superiores a los 30 ng/ml, en comparación con las pacientes con niveles de 20 a 30 ng/ml.

La PTH se correlacionó, de manera negativa, con la 25(OH)D; los niveles séricos de la PTH fueron significativamente más altos en las pacientes con DVD, respecto de las mujeres con niveles de 25(OH)D \geq 20 ng/ml.

Los autores consideran interesante el hecho de que se comprobó una correlación positiva entre la SOST y el DKK1, en las pacientes con 25(OH)D \geq 20 ng/ml; en un estudio previo en mujeres posmenopáusicas, esta correlación no se observó. Por lo tanto, el hallazgo podría ser específico para las pacientes con anorexia nerviosa, ya que el bajo peso corporal se asocia con efectos deletéreos sobre la formación de hueso.

La expresión de SOST es casi exclusiva de los osteocitos; su expresión disminuye en respuesta a la carga mecánica. En las pacientes con anorexia nerviosa y niveles de 25(OH)D \geq 20 ng/ml, la concentración de SOST se correlaciona, de manera negativa, con el peso corporal y el IMC.

En las pacientes con anorexia nerviosa y DVD no se encontró ninguna de estas correlaciones; los resultados en conjunto sugieren que la DVD podría afectar el control normal del sistema Wnt. La falta de información acerca de la ingesta dietaria de vitamina D fue una limitación importante del estudio. Si bien se comprobó una correlación entre el estado de vitamina D y la DMO se requieren trabajos prospectivos para demostrar los efectos del aporte de vitamina D sobre la DMO en las pacientes con anorexia nerviosa.

Conclusiones

Los resultados confirman que la DVD es frecuente en las pacientes con anorexia nerviosa; asimismo, se comprobó una fuerte asociación entre el estado de la vitamina D y la DMO de cadera, con beneficios adicionales en las enfermas con concentración de 25(OH)D superior a 20 ng/ml. En los estudios futuros se deberán determinar los efectos de la vitamina D sobre la DMO en pacientes con anorexia nerviosa; la influencia de niveles de 25(OH)D por encima de 20 o de 30 ng/ml también requiere más investigación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) 2018
www.siic.com

secundarios si se abusa de su consumo. Una revisión clínica ha sugerido el uso de 250 microgramos (10 000 UI) por día de vitamina D3 como el nivel máximo de ingesta, sobre la base de la ausencia de toxicidad en ensayos clínicos en adultos. Uno de los posibles efectos adversos incluye mayor riesgo de padecer infecciones de las vías urinarias, disminución del apetito, pérdida de peso, índice internacional de normalización elevado, hipercalcemia (aumento de calcio en la sangre), hipercalcemia (aumento de calcio en la orina), hipervitaminosis D (niveles altos de vitamina D en la sangre), niveles elevados de creatinina, dolencias gastrointestinales y aumento del riesgo de padecer cáncer. También podrían tener lugar calcificaciones metastásicas (depósitos de calcio en órganos del cuerpo), lo que afecta particularmente a los riñones.

Se debe usar con precaución en pacientes con enfermedad hepática, dado que la vitamina D se metaboliza en el hígado, y también dar con precaución en pacientes con hiperparatiroidismo, dado que la vitamina D podría aumentar los niveles de calcio.

Mientras que algunos estudios afirman que esto no va a ejercer un papel directo en la mejoría de la densidad mineral ósea, otros aseguran que al menos es importante cubrir los requerimientos diarios, sobre todo en los pacientes que no lo cumplen, para así retrasar o reducir la gravedad de la futura osteoporosis. Estas cantidades dependen de la persona y de la edad. Se recomienda una ingesta de entre 1000 y 1500 mg diarios de calcio junto con 400-600 UI de vitamina D.

Cabe destacar la importancia y necesidad de realizar densitometrías óseas a este tipo de pacientes para así poder determinar el estado y grado de la enfermedad y si el nivel de mineralización ósea se encuentra por debajo de lo normal para la edad de cada paciente, así como la realización de más estudios para obtener resultados claros.

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 Papernet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de junio de 2018, en las páginas de www.siicsalud.com que se indican a la izquierda de cada resumen.

Acceda a este artículo en **siicinfo**



Artículo completo:
www.siicsalud.com/saludicencia/228/595.htm
 Extensión aproximada:
 12 páginas

El impacto del tratamiento de la encefalopatía hepática mínima en el pronóstico a largo plazo



Manuel Romero Gómez
 Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

La encefalopatía hepática mínima (EHm) afecta del 30% al 35% de los pacientes cirróticos. Su detección es esencial por su relación con la encefalopatía hepática clínica, la alteración de la habilidad para conducir, el mayor riesgo de caídas, la alteración de la calidad de vida, la progresión más acelerada de la cirrosis y la supervivencia. A pesar de la evidencia robusta de su relevancia clínica, pronóstica y social, la detección de EHm no está generalizada en la práctica clínica. El espectro de la encefalopatía hepática engloba diversas alteraciones de las funciones cerebrales, requiriéndose realizar más de un test para su diagnóstico. Además, las alteraciones iniciales difieren de un paciente a otro. Esto ha dificultado la implementación de una estrategia diagnóstica universal. Como resultado, no se dispone de datos suficientes para generar recomendaciones basadas en la evidencia del impacto del tratamiento de la EHm en la calidad de vida y la supervivencia, así como de su rentabilidad. Por tanto, las guías clínicas actuales sugieren que se evalúe la EHm cuando se afecte la calidad de vida de los pacientes, ya que no se conocen las consecuencias de la detección sistemática. Las terapias reductoras de amonio se consideran la piedra angular del tratamiento de la EHm. Los disacáridos no absorbibles, rifaximina y, más recientemente, los probióticos, han mostrado efectos beneficiosos. Se necesitan más ensayos controlados con placebo para evaluar la eficacia, la seguridad y la rentabilidad de los regímenes de tratamiento disponibles para evaluar el impacto de estos para la EHm en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.

Acceda a este artículo en **siicinfo**



Artículo completo:
www.siicsalud.com/saludicencia/228/596.htm
 Extensión aproximada:
 12 páginas

Validação externa para o risco (el riesgo) de recorrência e progressão do câncer de bexiga não músculo invasivo (cáncer de vejiga no músculo invasivo)



Gilberto Almeida
 Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, Brasil

O câncer de bexiga (*El cáncer de vejiga*) (CaB) é o sétimo tumor mais comum diagnosticado na população masculina e o décimo primeiro quando considerado ambos os gêneros (*cuando se consideran ambos sexos*). Dos tumores urológicos, o CaB é o segundo mais incidente. Para um melhor seguimento do CaB, seus fatores prognósticos foram motivo de vários estudos nos últimos anos. A estratificação dos fatores (*estudios en los últimos años. La estratificación de los factores*) prognósticos é importante para a classificação e auxilia o tratamento, com base no risco (*ayuda al tratamiento, sobre la base del riesgo*) de recorrência e progressão. Existem 2 escores amplamente utilizados na prática diária para estratificar o risco de recorrência e progressão, o *European*

Organization for Research and Treatment Cancer (EORTC) e Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). O escore EORTC para CaB tem suas limitações, foi baseado em (*presenta limitaciones, tuvo como base*) estudos anteriores ao uso do Bacilo de Calmette-Guerin (BCG). Para superar essa limitação, foi desenvolvido o escore (*se ha desarrollado el puntaje*) CUETO, que prediz a recorrência e progressão de CaB em pacientes submetidos a (*en los pacientes sometidos al*) BCG. Foram revisados os estudos mais recentes sobre o uso dos escores de risco para CaB, pois apesar de serem amplamente usados, ainda carecem (*aunque son ampliamente usados, todavia carecen*) de trabalhos de validação e informações sobre sua segurança e efetividade. Foram compilados os dados (*Se recojeron los datos*) de diversos trabalhos para analisar a validação externa para recorrência e progressão dos escores EORTC e CUETO para câncer de bexiga não-músculo-invasivo e concluiu-se que os (*cáncer de vejiga no músculo invasivo y se concluyó que los*) escores de risco estratificaram com sucesso a recorrência e a progressão, apesar de terem uma tendência a superestimar as taxas (*A pesar de presentar una tendencia a sobreestimar las tasas*).

Acceda a este artículo en **siicinfo**



Artículo completo:
www.siicsalud.com/saludicencia/227/597.htm
 Extensión aproximada:
 10 páginas

Efecto de una combinación de nutrientes e inhibidores del crecimiento bacteriano sobre el desarrollo de *Salmonella*



Ivonne Alfonso Valdés
 Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Cuba

La selección de bases nutritivas para los medios de cultivo está relacionada con el microorganismo objeto de estudio y el propósito del medio. Los inhibidores del crecimiento bacteriano en los medios selectivos y diferenciales pueden interferir en el desarrollo del microorganismo de interés. Por ello que se requiere de un balance entre sustancias promotoras e inhibidoras del crecimiento bacteriano, sobre todo en bacterias que pueden encontrarse a muy bajas concentraciones o sometidas a diferentes condiciones de estrés durante el almacenamiento de las muestras que las contiene, como *Salmonella*. El objetivo consistió en evaluar el efecto de una combinación de nutrientes de diferentes orígenes y de inhibidores del crecimiento de bacterias grampositivas sobre el desarrollo de *Salmonella*. Se seleccionaron 52 cepas: incluyendo *Salmonella*, otras bacterias y levaduras. Se determinó la capacidad nutricional de mezclas de bases nutritivas registrando el incremento de la biomasa mediante técnica espectrofotométrica. Se comprobó la capacidad de recuperación e inhibición de dos variantes experimentales con diferentes inhibidores, mediante la determinación de parámetros cuantitativos, y se comparó la productividad de la formulación final con un medio cromogénico. *Salmonella* mostró un crecimiento abundante en las variantes con diferentes combinaciones nutricionales, se logró la inhibición de un grupo de microorganismos y la productividad de la composición final fue superior a 0.80. La mezcla de bases nutritivas de diferentes orígenes y las sales biliares como inhibidor de crecimiento de bacterias grampositivas resulta una combinación eficaz para promover el crecimiento de *Salmonella* cuando estas bacterias se encuentran a baja concentración.

Plasmocitoma extramedular nasofaríngeo: informe de un caso

Nasopharyngeal extramedullary plasmocytoma: case report

Elena Sánchez Legaza

Doctora, Facultativa Especialista de Área del Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Punta de Europa, Algeciras, España

Rosario Guerrero Cauqui

Doctora, Facultativa Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Punta de Europa, Algeciras, España

Carmen Benítez García

Doctora, Facultativa Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Punta de Europa, Algeciras, España

Regla Gallego Gallegos

Facultativa Especialista de Área del Servicio de Digestivo, Hospital Punta de Europa, Algeciras, España

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

+ Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y referencias
profesionales de las autoras.

www.siicsalud.com/dato/casiic.php/156201



www.dx.doi.org/10.21840/siic/156201

■ Introducción

Las neoplasias de células plasmáticas incluyen tres entidades diferentes: mieloma múltiple, enfermedad diseminada (la más frecuente, 1.5% de todas las neoplasias del organismo), y dos formas localizadas, plasmocitoma solitario, con médula ósea y esqueleto normales (según las guías clínicas del *International Myeloma Working Group* de 2013): plasmocitoma medular que surge en hueso (vértebras, fémur y pelvis), llamado plasmocitoma solitario óseo, y otro en tejidos blandos o plasmocitoma solitario extramedular.^{1,2}

■ Caso clínico

Mujer de 65 años, hipertensa, que acude al Servicio de Urgencias por un episodio de epistaxis autolimitada en fosa nasal derecha, coincidiendo con un catarro.

Se le hace una rinosfibrolaringoscopia y se aprecia una lesión levemente rojiza de mucosa de aspecto normal en zona anterior de nasofaringe y rodete tubárico derecho. Se le hace una resonancia magnética (RM) que muestra masa lobulada de 13 x 11 mm en mucosa anterior derecha de nasofaringe, que no se realiza tras contraste ni infiltra estructuras y sin adenomegalias (Figura 1). Se informa a la paciente de la necesidad de realizar una biopsia y su posible exéresis, y ésta acepta, realizándose su extirpación completa sin complicaciones mediante cirugía endoscópica nasosinusal (CENS).

El estudio histológico dio como resultado la presencia de un plasmocitoma (Figuras 2 y 3): infiltrado subepitelial por células plasmáticas con atipia que muestra fenotipo CD138+CD56+/-CD10 con restricción de cadenas ligeras kappa.

Se remite al Servicio de Hematología para completar su estudio, que solicita bioquímica, proteinograma, células plasmáticas y gammagrafía ósea que resultan normales. La cuantificación de inmunoglobulinas es normal, los exámenes de inmunofijación (IF) y cadenas ligeras libres (CLLs) son negativos, la punción aspirativa de médula ósea no detecta infiltración



Figura 1. Tumoración de la región anterior derecha de la nasofaringe, sin infiltrar ni adenomegalias.

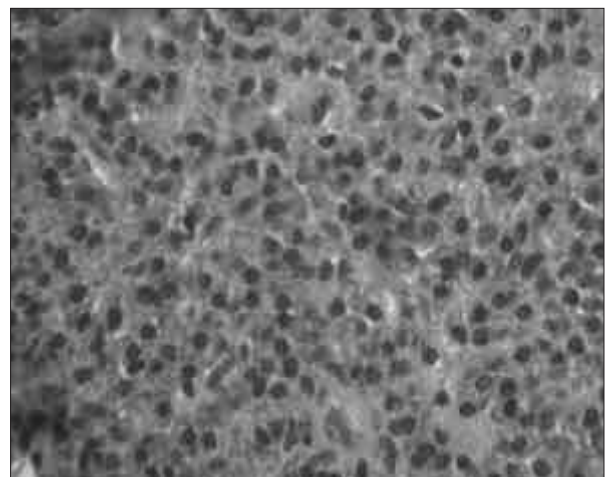


Figura 2. HE x 20, infiltración de células plasmáticas atípicas en corion subyacente.

por células plasmáticas patológicas ni por citometría, y la RM cervical muestra signos de espondiloartrosis, osteocondrosis con osteofitos y cambios degenerativos.

La paciente no presentó en ningún momento manifestaciones clínicas, y ante los resultados obtenidos, se decide

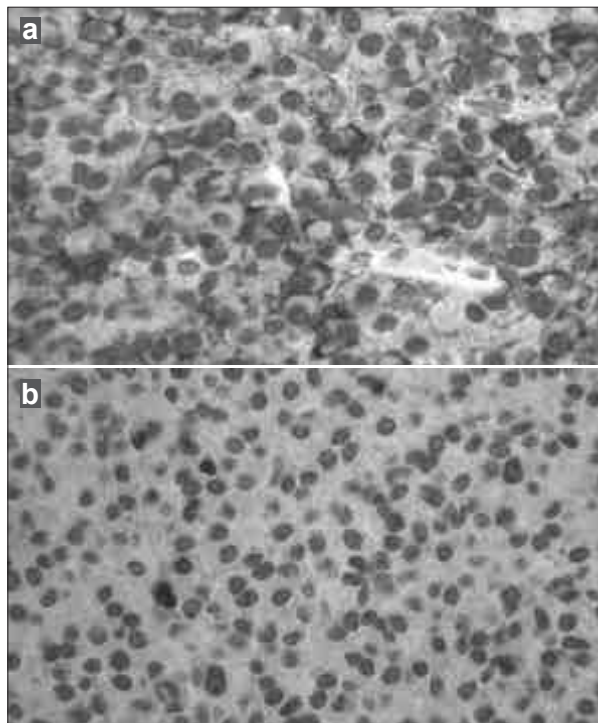


Figura 3a y 3b. Inmunohistoquímica: infiltración de células plasmáticas atípicas con positividad de cadenas ligeras lambda (a) y negatividad de cadenas kappa (b).

someterla a revisiones periódicas. Luego de cinco años sigue asintomática, sin signos de recidiva locorregional.

■ Discusión

El plasmocitoma extramedular es una proliferación de células plasmáticas, considerada un linfoma de bajo grado de malignidad en la clasificación de Kiel, caracterizada por expansión monoclonal de células plasmáticas productoras de cadenas ligeras de inmunoglobulinas. Constituye el 3% de los tumores de células plasmáticas. Pueden asentarse en cualquier zona del organismo que contenga tejido linfóide (ganglios linfáticos, piel, tracto aerodigestivo), aunque se localiza preferentemente (80%) en submucosa del tracto aerodigestivo superior: en cavidad nasal (46%), senos paranasales (36%), orofaringe (25%), nasofaringe (20%), laringe (4%) y glándula tiroidea.¹ Fue descrito por Schraddle en 1905, y posteriormente por Ewing. Su incidencia se estima en un caso por 500 000 personas.

Son tumores infrecuentes, que representan menos del 1% (0.4%) de las neoplasias de cabeza y cuello, y menos del 0.5% de las neoplasias malignas del tracto respiratorio superior, y representa el 4% del total de los tumores no epiteliales de cavidad nasal y senos paranasales.²

Se presenta en adultos mayores de 40 años, entre la quinta y séptima década, sobre todo en los hombres en una proporción 3:1, especialmente en los de origen caucásico. Se ha relacionado con diversos factores como irritación crónica por sustancias inhaladas e infecciones por virus, aunque no está clara su etiología. La clínica es inespecífica, dependiendo de la localización y el tamaño: tumor o edema local (80%), obstrucción nasal crónica (35%), epistaxis (35%), dolor localizado (20%), proptosis (15%), rinorrea (10%), cefalea. Raramente se presenta con disminución de la visión (parálisis del VI par craneal, proptosis, pólipo nasal y adenopatías. Suele surgir simultáneamente en varias zonas (20%).^{2,3}

Macroscópicamente, aparece como una masa circunscrita a submucosa, de consistencia firme, no ulcerada, sésil o pedunculada, de coloración variable, sobre todo de un rojo violáceo, fácilmente sangrante. Histológicamente no se distingue del mieloma, es una proliferación difusa de plasmocitos maduros; aunque no se puede confirmar que sea una lesión precursora del mieloma.⁴ Al ser un tumor submucoso, deberían realizarse biopsias profundas, para que su resultado no sea negativo.

A nivel microscópico muestra una morfología blastoide con presencia de inmunoblastos, pero con inmunofenotipo de diferenciación plasmocitaria (EMA+, CD138+, CD38+, CD56+). Puede producir inmunoglobulinas, sobre todo IgG (55%) e IgA (21%). Mediante inmunohistoquímica se pone de manifiesto la producción de cadenas pesadas IgG e IgA, y cadenas ligeras kappa o lambda.⁵

Su diagnóstico se realiza con el estudio histológico y de extensión sistémico negativo, estudio de sangre periférica, proteinograma, proteinuria, inmunoelectroforesis sérica y urinaria, gammagrafía ósea y punción de médula ósea. Las pruebas de tomografía computarizada (TAC) y RM son útiles para establecer la extensión de la enfermedad, que carece de signos propios para el diagnóstico. Los criterios clínicos para su diagnóstico son: confirmación histológica, presencia de uno o dos focos de enfermedad, biopsia de médula ósea normal, radiología ósea normal, ausencia de anemia, hipercalcemia e hiperuricemia; la presencia de proteínas monoclonales en orina o suero no excluye el diagnóstico.^{6,7}

Si se localiza en la cavidad nasal, se debe hacer diagnóstico diferencial con tumores hemorrágicos, sobre todo carcinoma escamoso, y otros como melanoma, carcinoma indiferenciado, linfoma, adenoma pituitario, entre otros.^{1,8}

Existe controversia respecto de su evolución y tratamiento, atribuible a su baja incidencia. Generalmente, tienen una progresión locorregional: enfermedad solitaria en aproximadamente 40%, diseminación linfática del 10% al 21%, segunda localización (ósea en 38%, tejidos blandos en 20%, y ambas en un 42%), y raramente se diseminan a mieloma múltiple, incluso después de muchos años, a diferencia del plasmocitoma medular. Entre los factores que se relacionan con progresión a mieloma se destacan la edad mayor de 60 años, el tamaño del tumor y la persistencia de proteína M luego del tratamiento.^{8,9}

El tratamiento está cuestionado, pues se considera de elección la radioterapia, al ser altamente sensible, con una alta tasa de control local (mayor del 80%); se recomiendan utilizarla incluso después de la extirpación macroscópica total, dependiendo de la localización, a dosis de al menos 40 Gy en cuatro semanas, y si es mayor de 5 cm, dosis por encima de 50 Gy. Algunos autores aconsejan incluir todo el hueso de campo de radiación, debido a las recurrencias.^{10,11} Otros aconsejan la exéresis de la lesión con márgenes libres por vía endonasal, siempre que el tumor sea accesible.^{2,9} Otros autores encuentran mejores resultados en la modalidad combinada de cirugía más radioterapia. Si los ganglios son positivos, se deben incluir en el campo a irradiar, de 40 Gy, o vaciamiento cervical seguido de radioterapia.⁹⁻¹¹

■ Conclusiones

El plasmocitoma extramedular es un linfoma de células plasmáticas de bajo grado de malignidad e infrecuente, que no afecta la médula ósea ni el tejido óseo, y aparece habitualmente en varones mayores de 40 años, como una masa de color rojo violáceo no ulcerada. Puede manifestarse como epistaxis unilateral, por lo que debería realizarse una fibrolaringoscopia, como protocolo en todas las epistaxis unilaterales no recidivantes, independientemente de la edad, para descartar tumores a nivel de la rinofaringe.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Gerry D, Lentsch EJ. Epidemiologic evidence of superior outcomes for extramedullary plasmocytoma of the head and neck. *Int Arch Otorhinolaryngol* 17(2):213-217, 2013. doi: 10.7162/S1809-97772013000200016.
2. Tisner JV, Fraile J, Ortiz García A. Plasmocitomas primarios extramedulares de vías respiratorias altas. Estudio de cuatro casos de localización reciente. *ORL Aragón* 0:6-9, 1997.
3. García C, Armengot M, Sabater V, Reboll RM, Frias S, Basterra J et al. Plasmocitoma solitario extramedular de amígdala tubárica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 60(4):301-3, 2009.
4. Bachar G, Goldstein D, Brown D, Tsang R, Lockwood G, Pérez-Ordóñez B, et al. Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck long-term outcome analysis of 68 cases. *Head and neck* 112-9, 2008. DOI: 10.1002/hed.20821.
5. Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA. Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Int J Radiation Oncology Oncology Biol Phys* 73(3):789-94, 2009. Doi:10.1016/j.ijrobp.2008.04.077.
6. Pont E, Mazón M, Del Campo J, Viel M. Persistent plasma cell tumor of the nasopharynx after radiotherapy treatment: a case report and review of the literature. *J Otol Rhinol* 3(6), 2014.
7. Dos Anjos MA, Granato L, Ikeda F, De Própero JD. Extramedullary nasal plasmacytoma: Literature review and a rare case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148(6):974-81, 2013.
8. Thumallapally N, Meshref A, Mousa M, Terjanian T. Solitary plasmacytoma: population-based analysis of survival trends and effect of various treatment modalities in the USA. *BMC Cancer* 17:13, 2017. doi: 10.1186/s12885-016-3015-5.
9. Ozsahin M, Tsang R, Poortmans P, Belkacemi Y, Bolla M, Dinçbas FÖ, et al. Strojjan P, Soba E, Lamovec J, Munda A. Extramedullary plasmacytoma: clinical and histopathologic study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 53(3):692-701, 2002.
10. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter rare cancer network study of 258 patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 64(1):210-17, 2006. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.039.
11. Sasaki R, Yasuda K, Abe E, Uchida N, Kawashima M, Uno T, et al. Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(2):626-34, 2012. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.037.

Información relevante

Plasmocitoma extramedular nasofaríngeo: informe de un caso



Elena Sánchez Legaza. Doctora *Cum Laude* en Otorrinolaringología por la Universidad de Málaga, Málaga, España; vocal del Comité de Cáncer de Cabeza y Cuello; revisora de la revista Acta Otorrinolaringológica Española y autora de numerosas publicaciones en varias revistas.



Respecto a la autora

Respecto al artículo

A pesar de su escasa frecuencia, el plasmocitoma extramedular debe formar parte del diagnóstico diferencial de los tumores nasofaríngeos en la práctica clínica del otorrinolaringólogo.

La autora pregunta

El plasmocitoma extramedular es un linfoma de células plasmáticas localizado preferentemente en el tracto aerodigestivo.

¿Cuál de las siguientes descripciones caracteriza al plasmocitoma extramedular?

- A) Suele infiltrar precozmente el hueso.
- B) Se localiza más frecuente en la glándula tiroidea.
- C) En los adolescentes presenta manifestaciones clínicas tempranas.
- D) Su aspecto es úlcero-vegetante que simula un cáncer escamoso.
- E) Aparece en adultos mayores como tumoración nasofaríngea.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/156201

Palabras clave

plasmocitoma, extramedular, nasofaringe

Key words

plasmacytoma, extramedullary, nasopharyngeal

Lista de abreviaturas y siglas

RM, resonancia magnética; CENS, cirugía endoscópica nasosinusal; IF, inmunofijación; CLLs, cadenas ligeras libres; TAC, tomografía computarizada.

Cómo citar

Sánchez Legaza E, Guerrero Cauqui R, Benítez García C, Gallego Gallegos R. Plasmocitoma extramedular nasofaríngeo: informe de un caso. Salud i Ciencia 22(8):753-6, Dic-Mar 2018.

How to cite

Sánchez Legaza E, Guerrero Cauqui R, Benítez García C, Gallego Gallegos R. Nasopharyngeal extramedullary plasmocytoma: case report. Salud i Ciencia 22(8):753-6, Dic-Mar 2018.

Orientación

Clínica, Diagnóstico, Tratamiento

Conexiones temáticas

Anatomía Patológica, Hematología, Medicina Interna, Oncología

Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del Estudio HOPE-3

Cardiovascular disease: analysis of results of the HOPE-3 trial

“La enfermedad cardiovascular es la principal causa de incapacidad y muerte en el mundo actual; el incremento en la prevalencia de los factores de riesgo, como diabetes, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión arterial y estrés, contribuye a ello. La adhesión a los tratamientos y a las indicaciones permite reducir un 25% los eventos cardiovasculares graves.”

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a



Alberto M. Cafferata

Médico Cardiólogo, Docente de Posgrado, Pontificia Universidad Católica Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Entrevistadora

María del Pilar Villa Clavijo

Médica, Supervisora científica, Sociedad Iberoamericana de Información Científica, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

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

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

SIIC: De acuerdo con los datos disponibles, ¿cuál es la epidemiología actual de los eventos cardiovasculares en nuestro medio?

AMC: La enfermedad cardiovascular es la principal causa de incapacidad y muerte en el mundo actual; el incremento en la prevalencia de los factores de riesgo, como diabetes (DBT), obesidad, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión arterial (HTA) y estrés, contribuye a esto. Además, los hábitos de alimentación, la falta de tiempo, la inactividad física y el incremento de peso son actores fundamentales junto con la falta de adhesión al tratamiento y a las directivas indicadas a la población en el cuidado de su salud y tratamiento.

En nuestro país se producen 40 000 infartos al año, 3 de cada 10 pacientes fallecen por esto y 5 de cada 10 ignoran la causa. Un 50% de la población en nuestro país es hipertensa; de este porcentaje, el 80% recibe tratamiento y apenas un 40% de los pacientes está controlado; asimismo, el 29% de los individuos es portador de hipercolesterolemia, el 54.4% cursa con sobrepeso y 27% es fumador.

La adhesión a los tratamientos y a las indicaciones permite reducir un 25% los eventos cardiovasculares graves. Es necesario al menos un 40% de cumplimiento a los lineamientos para corregir algunos de los valores expresados.

En el camino actual, alrededor del año 2020 se espera un 75% de mortalidad por enfermedades no transmisibles, 71% por enfermedad vascular, 75% por enfermedad cerebrovascular y 70% de prevalencia de DBT. La mitad de la población será probablemente obesa o con

exceso de peso, un tercio será hipertenso y el 28% tendrá los valores de colesterol incrementados.

Estas cifras abrumadoras coinciden con las que correlacionan a la DBT como responsable del 15% de los eventos coronarios y del 13% de las diálisis. A su vez, el tabaquismo da cuenta de 40 000 muertes al año y el 12% de las enfermedades cardiovasculares es su responsabilidad. Por su parte, los hábitos de alimentación provocan el 31% de las afecciones cardiovasculares.

Aunque el Joint National Committee VIII (JNC VIII) recomienda tratar a las personas menores de 60 años con cifras de presión arterial mayores de 140/90 mm Hg, según su experiencia, ¿hay algún beneficio en tratar con antihipertensivos a los pacientes con cifras de presión arterial por encima de 120/80 mm Hg pero menores de 140/90 mm Hg?

Las decisiones tomadas tanto por el JNC VIII como por las guías europeas fueron redactadas de manera diferente. El JNC VIII basó sus conclusiones en múltiples estudios, con una metodología de trabajo diferente a los anteriores; de esa manera, se fijaron límites de valores de presión arterial (PA) y los fármacos a utilizar, en cada caso totalmente diferentes. Se abrió el uso de cualquier fármaco para el inicio del tratamiento y de combinaciones para alcanzar las metas, las cuales fueron modificadas a partir de las que previamente se tenían como tales, sobre la base de evidencia de beneficios no del todo apoyados científicamente, y con numerosas observaciones de parte de la comunidad médica.

La determinación de tratar cifras más elevadas en los pacientes mayores de 60 años fue avalada por estudios que demostraron con evidencia que, al ser más altas, no eran perjudiciales. Anteriormente se mantenía a los individuos mayores de 60 años en tratamiento ante valores de PA por debajo de 150/90 mm Hg, hoy autorizada como cifra límite por la mayoría de las normas, inclusive las guías británicas NICE; el VII Joint National Committee había encontrado que con valores 129/88 mm Hg se establecía un límite ideal para el tratamiento general, y a los adultos mayores se los asignaba a cifras inferiores a 160 mm Hg, con especial hincapié en las cifras sistólicas. El estudio TROPY, publicado en 2006 en *New England*

Journal of Medicine, con un total de 809 pacientes, 381 asignados a placebo y 391 a tratamiento con candesartán, se llevó a cabo en personas prehipertensas consideradas como estadio I de HTA, con individuos con cifras de PA sistólica de 130/139 mm Hg y cifras de PA diastólica de 85 a 89 mm Hg. Los participantes fueron asignados a recibir candesartán durante dos años, además de recibir instrucciones de hábitos higiénico-dietarios. Durante los primeros 2 años, presentaron HTA 154 pacientes en el grupo placebo y 53 en el grupo candesartán, con un 66.3% de reducción del riesgo relativo ($p < 0.001$). Luego de 4 años, manifestaron HTA 240 pacientes en el grupo placebo y 208 de los sujetos asignados a candesartán (reducción de riesgo relativo del 15.5%; $p < 0.007$). Es decir, dos tercios de los individuos sin tratamiento en 4 años presentaron HTA (grupo placebo). La reducción global en el grupo candesartán llegó al 26.5% de riesgo de aparición de HTA *de novo*, en comparación con el grupo placebo, en el que alcanzó el 8%.

En el estudio *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) de prevención, los individuos de mediana edad tenían valores de PA sistólica de 130/139 mm Hg y de PA diastólica de 80/89 mm Hg. El grupo de la cohorte con niveles de PA controlados tenía valores de 1.61 y 2.14 de riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares y accidente cerebrovascular (ACV), respectivamente. Así, el uso de candesartán demostró ser seguro; por su parte, la tarea de prevención puede tener un fuerte impacto en la salud pública global.

¿Los resultados del estudio HOPE se alejan de las recomendaciones del JNC VIII?

El estudio HOPE fue diseñado para evaluar la prevención en pacientes de riesgo intermedio, sin enfermedad cardiovascular, asignados a recibir tratamiento con candesartán 16 mg más hidroclorotiazida 12.5 mg/día. Los participantes debían tener cifras de PA sistólica de 138.1 mm Hg y de PA diastólica de 81.9 mm Hg; estos valores se acercan más a los que establecía el JNC VII que a los que sugiere el JNC VIII. Por otro lado, las guías son recomendaciones a seguir pero no es éste el caso. En cuanto a prevención, se intentó evaluar la disminución del riesgo cardiovascular y la aparición de HTA, como en el estudio TROPHY, en pacientes considerados prehipertensos asignados a tratamiento para evitar el surgimiento de HTA (candesartán). El estudio HOPE-3 incluyó en su diseño una estatina, como rosuvastatina, para evaluar la disminución de los eventos en un grupo determinado de individuos de riesgo intermedio, con cifras de PA normales o, como se denominaba anteriormente, prehipertensos. El objetivo del estudio no es comparable al de una guía en ningún término, ya que se abordan temas diferentes de manera clara. El objetivo, si se evalúa de manera intuitiva, es más el de una polipíldora, a no ser por la falta de ácido acetilsalicílico, que el de una guía o lineamiento.

Según los resultados del estudio HOPE en la población de riesgo cardiovascular intermedio/bajo, ¿es correcto afirmar que la administración de estatinas es más importante que el tratamiento antihipertensivo en términos de prevención?

Esta afirmación no es del todo correcta o lo es de modo parcial. Los pacientes fueron divididos en tres grupos: 1) grupo candesartán/hidroclorotiazida vs. placebo; 2) grupo rosuvastatina 10 mg/día vs. placebo; 3) grupo candesartán/hidroclorotiazida/rosuvastatina vs. placebo.

El grupo 1 fue analizado previamente. En el segundo grupo, los participantes que fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir 10 mg/día de rosuvastatina también cumplieron los dos criterios principales de valoración, en comparación con los que recibieron placebo ($p = 0.002$ y $p < 0.001$ para las comparaciones con ambos grupos, respectivamente), y tuvieron una disminución del 24% en el riesgo de episodios cardiovasculares.

En el tercer grupo estudio se valoró a pacientes distribuidos de manera aleatoria a rosuvastatina más candesartán/hidroclorotiazida frente a rosuvastatina más placebo frente a dos placebos. Los hallazgos demostraron que quienes recibieron los dos fármacos del tratamiento en forma concomitante tuvieron tasas significativamente más bajas del primer criterio principal de valoración, en comparación con el grupo que recibió doble placebo (3.6% frente a 5.0%, respectivamente, $p = 0.005$), así como el segundo criterio principal de valoración (4.3% frente a 5.9%, $p = 0.003$).

En el último grupo hubo una reducción del 30% de eventos según los puntos planteados. Al parecer, las estatinas serían beneficiosas en todos, con buena tolerabilidad. Las tasas del criterio de valoración combinado consistente en muerte cardiovascular, ACV no mortal o infarto de miocardio (IAM) no mortal, fueron significativamente más bajas para los que recibieron rosuvastatina (3.7%), en contraposición a placebo (4.8%, *hazard ratio* [HR]: 0.76), lo mismo que las tasas de la variable combinada más insuficiencia cardíaca, paro cardíaco con reanimación y revascularización (4.4% frente a 5.7%, respectivamente; HR: 0.75).

Por último, el primer criterio principal de valoración ocurrió en el 3.8% del grupo de rosuvastatina/placebo frente al 4.6% del grupo de candesartán/hidroclorotiazida/placebo, lo cual no fue significativo ($p = 0.1$). Sin embargo, la diferencia en el segundo criterio principal de valoración fue significativa en un 4.4% frente a un 5.5%, respectivamente ($p = 0.04$).

Estos resultados respaldan un enfoque basado en riesgo para el empleo de las estatinas; esto se ha recomendado en las directrices recientes, contrariamente al enfoque que se base principalmente en las concentraciones de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Lo anterior se suma a la información que respalda la utilización de estatinas para la prevención primaria.

¿Podría afirmarse, según el estudio HOPE, que los diuréticos, hidroclorotiazida en este caso, no disminuyen el riesgo cardiovascular y que debería replantearse su uso como primera línea de tratamiento en pacientes hipertensos?

El uso de diuréticos no ha quedado reglamentado como anteriormente, en la primera línea de tratamiento. Los lineamientos actuales establecen cualquier fármaco como inicio de tratamiento (JNC VIII, guías NICE británicas última edición).

Sin embargo, existen estudios en los que el uso de diuréticos demostró un claro beneficio en la reducción de puntos duros; uno de ellos es el ALLHAT.

En primer lugar, se debe afirmar que no existe el tratamiento de la HTA sino el tratamiento de un paciente hipertenso arterial, con un perfil específico y un riesgo determinado, y las recomendaciones de los expertos establecen claramente indicaciones para pacientes en general e individuos en particular, aunque, de hecho, ni siquiera

ra entre estos grupos de expertos hay un consenso. Sin embargo, si nos basamos en los resultados de estudios clínicos controlados y epidemiológicos, el tratamiento de un paciente hipertenso se aproxima a la combinación de fármacos, aunque en dosis menores que las usadas en las publicaciones, con el objeto de lograr el mismo nivel de control de la PA, potenciar el efecto benéfico de cada droga en particular, combinando mecanismos de acción diferentes, y evitando los efectos adversos de cada una de ellas que, en muchos casos, son dependientes de la dosis. Sólo en casos de pacientes hipertensos leves, en los que los niveles de descenso de la PA modestos que produce la monoterapia serían suficientes para normalizarla, sería justificada esta modalidad. Las recomendaciones de combinación de fármacos son: diuréticos y betabloqueantes; diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueantes de los receptores de la angiotensina 2; antagonistas cálcicos dihidropiridínicos y betabloqueantes; antagonistas cálcicos e inhibidores de la ECA, o alfa y betabloqueantes, tal como se observa en la gráfica poligonal de las guías europeas de tratamiento de la HTA. En el estudio ALLHAT, el lisinopril se combinó con drogas que interfieren con el sistema nervioso simpático, combinación poco recomendada por falta de uso aditivo, y se lo comparó con potenciales combinaciones más lógicas, como diuréticos simpaticolíticos o bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos simpaticolíticos. En el estudio PROGRESS, que comparó perindopril solo o asociado con indapamida en pacientes con ACV o accidente isquémico transitorio previo, fueran hipertensos arteriales o no, se observó que el inhibidor de la ECA descendía la PA en 5/3 mm Hg, un 5% los ACV y un 4% los episodios vasculares graves (ACV e IAM no fatales y muertes de causas vasculares), ambos en forma no significativa; cuando se combinaba con el diurético, el descenso de la PA era de 12/5 mm Hg, de los ACV del 43% y los episodios vasculares graves, del 40%, ambos en forma significativa. Estos resultados se verificaron tanto en pacientes hipertensos como en no hipertensos. Vale decir que una combinación de fármacos, efectuada con un perfil racional, demostró ser más potente que la monodroga para lograr efectos clínicamente relevantes, y parte de esto es lo que ocurre en los grandes ensayos clínicos controlados: un porcentaje muy importante de pacientes, nunca inferior al 40% y en muchos casos cercano al 60%, requiere combinaciones de otras drogas con la que se está probando para lograr controlar la PA. En estos casos, ¿se está evaluando realmente un fármaco o una estrategia de tratamiento cuyo objetivo es normalizar una variable biológica? La controversia sobre la selección de fármacos de primera elección no tiene sustento en el contexto actual.

¿Qué podría justificar la falta de beneficio del tratamiento antihipertensivo del estudio? ¿Piensa que tuvo que ver con las dosis utilizadas de 16 mg y 12.5 mg, respectivamente?

Existen algunas posibles causas de falta de beneficio neto en el esquema elegido. Por un lado, los valores de PA como fue ya explicado; si hubieran sido individuos con cifras superiores a 160 mm Hg de PA sistólica, tal vez el beneficio hubiera sido neto, tal como se vio en otros estudios. En este grupo de riesgo intermedio ya se comprobó que modificar los hábitos de vida compite claramente con la estrategia farmacológica; no fue un tratamiento antihipertensivo sino una estrategia para disminuir el riesgo en un grupo de individuos en el que la tasa de eventos ronda

el 1% anual. Las dosis elegidas son habituales en pacientes con niveles de HTA grado I/II; por otro lado, se incluyen poblaciones disímiles: el 29% de cada grupo eran individuos chinos, el 27% eran hispanoamericanos, el 20% eran caucásicos, el 20% sudasiáticos u otros asiáticos, el 2% de etnia negra y el 2% de otro grupo étnico. Además, el 37.9% de toda la población tenía HTA y la media global de la PA fue de 138.1/91.9 mm Hg. Sabemos que las respuestas al tratamiento no son las mismas en los diferentes grupos étnicos en los que ya se han observado resultados distintos a lo esperado, utilizando otros fármacos en otros estudios (por ejemplo, hipocolesterolemiantes HPS3 como la niacina); asimismo, la respuesta a los antihipertensivos difiere en los distintos grupos.

Al contrario de los antihipertensivos, las estatinas sí demostraron disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos. ¿Podría pensarse que el colesterol es un factor de riesgo cardiovascular más determinante que la HTA?

De manera clásica, la HTA se asoció siempre más con el ACV y los valores elevados de colesterol con la enfermedad aterosclerótica, aunque existe un entrecruzamiento de ambos factores, a partir del cual se observa que aproximadamente el 50 % de los individuos con HTA tiene niveles de colesterol elevados, y aproximadamente el 30% de los sujetos dislipidémicos presenta HTA. En este sentido, se han descrito mecanismos en los que el incremento en los valores de colesterol puede llevar a la aparición de HTA.

Lo observado en el estudio HOPE, en cuanto a prevención en pacientes de riesgo intermedio, tiene muchas variables que influyen sobre el resultado de éste; en cambio, lo referente a la eficacia de las estatinas en la prevención primaria, demostró que el uso de la rosuvastatina (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin [JUPITER]*) es eficaz en poblaciones de individuos sanos. A su vez, otras investigaciones de prevención primaria ya habían demostrado su eficacia, tal como ocurrió en el metanálisis de la *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* (CTT). El beneficio de las estatinas en la prevención de la enfermedad vasculocerebral ha sido particularmente documentado en estudios de pacientes portadores de coronariopatía (estudios de prevención para enfermedad vasculocerebral), como son los ensayos S4 (*The Scandinavian Simvastatin Survival Study*), CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*), LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*), MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*), HPS (*Heart Protection Study*) y TNT (*Treating to New Targets*), en los que el efecto global de las estatinas en la reducción de la enfermedad vasculocerebral isquémica fue del 29%.

Al contrario del estudio JUPITER, en el estudio HOPE no se presentó un aumento de la incidencia de DBT con el uso de las estatinas. ¿Cuál sería entonces la conclusión y la recomendación frente a este hallazgo?

Algunas de las conclusiones más importantes tal vez tengan que ver con la dosis: a mayor dosis y tiempo de uso, mayor riesgo de aparición de nueva DBT. Por supuesto que se debe tener en cuenta la relación riesgo/beneficio al indicar una estatina en todos los casos. Algunas de

las causas posibles más importantes para la manifestación de nueva DBT son: bloqueo de los canales de calcio en las células beta; bloqueo en la síntesis de productos intermedios del metabolismo del colesterol intracelular; disminución del transportador de glucosa GLUT4; disminución de los niveles de coenzima Q10; sobrecarga de colesterol en las células beta. Como se observa, es difícil predecir quién presentará DBT *de novo*.

El 2 de febrero de 2012, la *Food and Drug Administration* (FDA) emitió un comunicado de seguridad, en el cual advierte mayores niveles de hemoglobina glucosilada y de glucemias basales en individuos tratados con una estatina. En ese informe se señala que en el estudio JUPITER se comunicó un 27% de incremento de riesgo de DBT *de novo* en los pacientes tratados con la estatina, en comparación con el grupo control.

En las revisiones de la FDA, previas a la advertencia formulada, se incluyeron avisos de empeoramiento en el control glucémico con atorvastatina en altas dosis (*Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis In Myocardial Infarction 22-PROVE-IT TIMI 22*). Un metanálisis de Sattar et al., que incluyó 13 estudios con estatinas y 140 participantes, encontró que el tratamiento con estatinas se asoció con un 9% de aumento de riesgo de DBT. Por su parte, el metanálisis de Rajpathak et al., de 6 estudios con estatinas y 57 593 participantes, también encontró un aumento de riesgo de DBT *de novo*. El informe de la FDA incluye un análisis de Culver et al. que confirma los riesgos referidos en mujeres posmenopáusicas, y señala que la información apunta a un efecto de clase más que a alguna estatina en especial. En el metanálisis llevado a cabo por Sattar et al., se determinó que el riesgo de aparición de DBT en el subgrupo de usuarios de estatinas fue mayor en pacientes más ancianos, mientras que el índice de masa corporal y el porcentaje de cambio en las concentraciones de LDLc son factores sin relevancia. Es evidente que serán necesarios futuros ensayos que comparen diversas estatinas, con el fin de especificar estos hallazgos.

El estudio muestra que cuando se combinan las estatinas y los antihipertensivos los eventos cardiovasculares se reducen en un 30%, con un beneficio del 40% en los pacientes con presión más elevada. ¿Lo anterior sugiere que se debería considerar la adopción de una estatina en todos los pacientes hipertensos, aun sin niveles altos de colesterol?

Las últimas recomendaciones surgidas del VI-JNC norteamericano, de la Organización Mundial de la Salud y del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) enfatizan la importancia de tratar todos los factores de riesgo sin descuidar ninguno, ya que esto multiplica (no suma) los beneficios finales. La fuerte asociación que existe entre los niveles de colesterol y la enfermedad aterosclerótica provocó la convicción de que el beneficio del tratamiento de la hiperlipidemia con estatinas se debía, fundamentalmente, a las reducciones de los valores de colesterol como único mecanismo. A pesar de esto, el análisis de subgrupos dentro de los grandes ensayos clínicos sobre tratamiento hipolipemiente ha sobrepasado este concepto y ahora se apunta a que el beneficio de las estatinas puede ir más allá del motivado por la reducción de las cifras de colesterol. Algunos datos en este sentido podrían ser: 1) Brown y Pekkanen mostraron en dos metanálisis que, ante reducciones comparables de los valores de co-

lesterol, aquellas obtenidas con el uso de estatinas provocaban una disminución mayor del riesgo de sufrir un episodio coronario. Es decir, la eficacia era superior a la esperada por la variación de las concentraciones de LDLc obtenidas. 2) El beneficio del tratamiento con estatinas se observa mucho antes de lo esperable en función de la historia natural de la hiperlipidemia como factor de riesgo. 3) Se ha observado un descenso de las cifras de PA en pacientes hipertensos hipercolesterolémicos, atribuible al uso de estatinas.

La importancia de estas asociaciones de factores de riesgo radica en que la elevación tanto de las cifras de PA como de los niveles de colesterol provoca no una suma del riesgo de ACV, sino un incremento casi exponencial de este riesgo. Pese a la frecuente asociación entre HTA e hiperlipidemia, se conoce relativamente poco sobre los posibles mecanismos patogénicos comunes o sobre el efecto que la terapia provoca en ambos. Todos los datos orientan a que debe existir algún mecanismo que directa o indirectamente sea responsable de la elevación tanto de los niveles de colesterol como de la PA.

El efecto antihipertensivo de las estatinas parece claro, resulta parcialmente independiente del grado de descenso de los valores de lípidos y está más relacionado con ciertos mecanismos responsables de la regulación de la PA. El efecto beneficioso de las estatinas en la prevención cardiovascular parece ir más allá del mero descenso de la hipercolesterolemia. La mejora de la regulación del sistema autocrino/paracrino dependiente del tejido endotelial vascular puede estar contribuyendo a la mejora de la HTA y a obtener beneficios a nivel de la aterogénesis.

¿En Argentina se están utilizando las estatinas de forma preventiva en los pacientes con riesgo cardiovascular? ¿Cuál es el papel actual de las estatinas (rosuvastatina) en la prevención primaria?

Actualmente, en Argentina las estatinas están siendo utilizadas en prevención. No existen datos concretos sobre el número de individuos en tratamiento, la estatina utilizada, la dosis, el tiempo de permanencia, los niveles alcanzados u otros factores. Existe disparidad en la elección del fármaco, la dosis, las metas, los objetivos y los valores. Las diferentes condiciones hacen que los lineamientos no sean seguidos de manera universal, si un mayor número de médicos, sean o no especialistas, indica estatinas para prevención y tratamiento. El papel de la rosuvastatina en la prevención es el adjudicado a lo largo de todo este trabajo de revisión y su valor en los diferentes niveles también ya han sido aclarados.

¿Cuál es su opinión con respecto a la utilización de un diurético, un antagonista de los receptores de angiotensina II y una estatina como medidas preventivas en la población con riesgo cardiovascular intermedio? ¿Podría ser una estrategia rentable en nuestro país?

Hemos hablado y evaluado extensamente esta pregunta a lo largo de la entrevista y los resultados están a la vista; otros estudios, como ASCOT-BPLA y ASCOT-LLA, demostraron el beneficio de la suma de un antihipertensivo, un diurético y una estatina, en este caso atorvastatina, en la reducción de eventos cardiovasculares en este tipo de población. El tratamiento combinado permite alcanzar los objetivos más fácilmente y con menos dosis, lo que, de alguna manera, mejora la adhesión y la eficacia de

los tratamientos. El agregado de rosuvastatina queda claro en el estudio HOPE-3, como ya hemos visto. Podría realizarse un estudio de rentabilidad y aplicabili-

dad en nuestro medio, si existiera el interés en evaluar de forma local estas combinaciones y sus potenciales beneficios.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

El entrevistado no manifiesta conflictos de interés.

Bibliografía recomendada

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 42(3):239-224, 2003.

Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 87:1781-1791, 1993.

Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 128:89-95, 1998.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003.

Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 172:144-152, 2012.

Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al; Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 276(23):1886- 1892, 1996.

Encuesta Nacional de factores de Riesgo 2015. Ministerio de Salud, República Argentina; 2015.

Julius ST, Nesbitt S, Egan B, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin-Receptor Blocker. *N Engl J Med* 354:1685-1697, 2006.

Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 374:2009-2020, 2016.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34(28):2159- 2219, 2013.

Ministerio de Salud de la Nación Argentina - Estrategia Nacional para Prevención y Control de las enfermedades Crónicas no transmisibles

National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127). www.nice.org.uk/guidance/cg127. Consultado Octubre 30, 2013.

Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 322:1700-1707, 1990.

PR 6. U.S. Department of Health and H. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265(24):3255-3264, 1991.

Preiss D. Statin therapy and new-onset diabetes: A cause of concern? *Maturitas* 72:95-96, 2012.

PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033-1041, 2001.

Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 32:1924-1929, 2009.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein - an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) was to investigate whether treatment with rosuvastatin, 20 mg daily, as compared with placebo, would decrease the rate of first major cardiovascular events. *N Engl J Med* 359:2195-2207, 2008.

Ross SD, Allen E, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials. *Arch Intern Med* 159:1793-1802, 1999.

Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley B, De Craen A. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 375:735-742, 2010.

Tonolo G, Melis MG, Formato M, Angius MF, Carboni A, Brizzi P, et al. Additive effects of simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 30:980-987, 2000.

Wheeler DC. Are there potential non-lipid-lowering uses of statins? *Drugs* 56:517, 1998.

Información relevante**Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del Estudio HOPE-3****Respecto al autor**

Alberto M. Cafferata. Médico Cardiólogo, Docente de Posgrado, Universidad Católica Argentina, Ciudad de Buenos Aires, Argentina; Codirector de la Diplomatura de lípidos, Universidad Barceló; Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos; Miembro Titular Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología; Ciudad de Buenos Aires, Argentina

**Respecto al artículo**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de incapacidad y muerte en el mundo actual; el incremento en la prevalencia de los factores de riesgo, como diabetes, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión arterial y estrés, contribuye a ello. La adhesión a los tratamientos y a las indicaciones permite reducir un 25% los eventos cardiovasculares graves.

El autor pregunta

En el estudio HOPE se evaluó la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de riesgo cardiovascular intermedio, sin enfermedad cardiovascular, asignados a recibir tratamiento con candesartán 16 mg más hidroclorotiazida 12.5 mg/día añadido o no a rosuvastatina 10 mg.

Según los resultados del estudio HOPE en la población de riesgo cardiovascular intermedio/bajo, es correcto afirmar que:

- A** Quienes recibieron candesartán más hidroclorotiazida en forma concomitante tuvieron tasas significativamente más bajas del primer criterio principal de valoración, en comparación con el grupo que recibió doble placebo.
- B** Las tasas del criterio de valoración combinado fueron significativamente más bajas para los que recibieron rosuvastatina.
- C** La rosuvastatina presentó buena tolerabilidad.
- D** Cuando se combinan las estatinas y los antihipertensivos los eventos cardiovasculares se reducen en un 30%, con un beneficio del 40% en los pacientes con presión más elevada.
- E** Todas son correctas.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/154102

Palabras clave

rosuvastatina, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria, estudio HOPE-3

Key words

rosuvastatin, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, cardiovascular risk, coronary disease, HOPE-3 study

Cómo citar

Cafferata AM. Enfermedad cardiovascular: análisis de los resultados del Estudio HOPE-3. *Salud i Ciencia* 22(8):757-62, Dic-Mar 2018.

How to cite

Cafferata AM. Cardiovascular disease: analysis of results of the HOPE-3 trial. Salud i Ciencia 22(8):757-62, Dic-Mar 2018.

Orientación

Tratamiento

Conexiones temáticas

Cardiología, Diabetología, Farmacología, Medicina Familiar, Medicina Interna, Salud Pública

La sección incluye estudios relacionados a pedido de SIIC por los mismos autores cuyos correspondientes artículos se citan. Estos trabajos fueron recientemente editados en las revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases. Autores prestigiosos que habitualmente escriben en idiomas no hablados en Iberoamérica relatan sus estudios en inglés y SIIC los traduce al castellano.

Los documentos publicados en revistas de lengua inglesa alcanzan una limitada distribución entre los profesionales de América Latina, España y Portugal. Así es como la sección Crónicas de autores selecciona textos de importancia tendiendo un puente de comunicación entre autores y lectores de variados orígenes.

En siicsalud, la sección Crónicas de autores publica más información relacionada con los artículos: referencias bibliográficas completas, citas bibliográficas recientes de trabajos en que intervinieron los autores, domicilios de correspondencia, teléfonos, correos electrónicos, direcciones web de las revistas en que editaron los artículos de las crónicas, sus citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave y otros datos.

Irradiación en accesos vasculares en cateterismos diagnósticos

Jorge Iravedra

Clinica 25 de Mayo, Mar del Plata, Argentina



Iravedra describe para SIIC su artículo editado en *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista (RACI)* 8(1):18-20, Ene 2017.

La colección en papel de *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista (RACI)* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2010. Indizada en *SIIC Data Bases*.



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

Mar del Plata, Argentina (*especial para SIIC*)

El análisis se realizó en la ciudad de Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. De los 223 pacientes que ingresaron al servicio entre el 15 de septiembre de 2015 y el 6 de febrero de 2016 se excluyeron tres individuos sometidos a colocación de endoprótesis, 23 pacientes vasculares periféricos, 15 sujetos a los que se les realizó arteriografía cerebral, 10 personas sometidas a arteriografía de vasos del cuello, 5 cateterismos en pacientes operados, 65 angioplastias coronarias y 10 angioplastias periféricas, con lo que solo quedaron los pacientes sometidos a cateterismo diagnóstico. Estos fueron divididos en dos grupos según la vía de abordaje: quedaron 92 pacientes, 43 con abordaje femoral y 49 con abordaje radial. Si bien no existió un criterio específico en la elección del paciente para alguna de las dos ramas, podemos decir que el abordaje radial se utilizó principalmente en individuos en los cuales no se continuaba con el procedimiento terapéutico debido a la inexperiencia del servicio en dicho campo.

En ambos grupos se registraron los valores de radiación aplicados durante el procedimiento. La radiación fue expresada a partir de Gy/cm². La magnitud producto de dosis por área (DAP) se define como la dosis en aire en un plano, integrada sobre el área de interés. La DAP se expresa en Gy/cm². Los estudios se realizaron con un equipo Philips Integris BV5000, si bien el equipo discrimina entre la dosis de fluoroscopia y de cine se tomó la dosis total del procedimiento con el fin de evaluar la diferencia global entre ambos grupos. Los datos estadísticos de las características clínicas de los pacientes y la radiación registrada fue-

ron analizados por medio de las pruebas de Fisher, ANOVA, Bartlett y Kruskal-Wallis, considerándose la diferencia estadísticamente significativa si el valor de p era ≤ 0.05 . Se evaluaron 92 pacientes sometidos a angiografía coronaria diagnóstica, de los cuales 43 (47%) fueron abordados por vía femoral y 49 (53%) por medio de la vía radial, observándose las diferentes características clínicas. En relación con la calidad angiográfica, no se registraron diferencias significativas y, en general, se obtuvieron buenos resultados en ambos grupos. Tampoco se verificaron estudios de mala calidad; en el abordaje femoral se encontraron dos estudios de calidad subóptima y cuatro en el abordaje radial ($p = NS$). Del análisis de las características clínicas podemos establecer que la edad promedio, tanto del grupo de vía femoral como del grupo de vía radial, fue de 66 años. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, también ambos grupos fueron homogéneos, sin que se hallaran diferencias estadísticamente significativas en ninguno de ellos. Se realizó la evaluación de la radiación aplicada en ambos grupos, y se verificó una radiación promedio de 59.1 Gy/cm² para el abordaje femoral y una radiación promedio de 50 Gy/cm² para el abordaje de la vía radial. Mediante la prueba Bartlett se determinó el valor de p , el cual resultó ser estadísticamente significativo ($p = 0.003$). Si bien la medición de la radiación fue tomada a partir de la cantidad de Gy/cm² que registró el equipo durante cada procedimiento y no mediante un testigo radiológico individual para cada paciente, podemos deducir que la irradiación directa sobre ellos fue menor por la vía radial que por la vía femoral. A su vez, si la cantidad de radiación directa fue menor, podemos deducir que la cantidad de irradiación dispersa también es menor, por lo cual el beneficio sería tanto para el paciente como para el operador. En cuanto al abordaje, es sabido que depende de la experiencia del operador. En nuestro caso, la vía radial produjo menor irradiación que la vía femoral, con una diferencia estadísticamente significativa a pesar de que el tamaño de la muestra no fue lo suficientemente grande. Podemos agregar que los trabajos registrados anteriormente son de los comienzos del abordaje de la vía radial. Hoy en día,

la vía radial es una práctica más común, por lo que debería tratarse este tema con mayor cantidad de trabajos actualizados y con mayor cantidad de pacientes para reevaluar los datos anteriores.

Una limitación de esta investigación es la cantidad de pacientes analizados, por lo que se debería evaluar si las tendencias se mantienen de esta manera con una

población mayor, manteniéndose la calidad de los estudios. El grupo sometido a abordaje radial presentó el doble de estudios subóptimos en comparación con el de abordaje femoral. Debe verificarse si esta tendencia con el aumento de la población no resulta significativa y, por ende, se pierde calidad en la práctica.

Analgesia multimodal posoperatoria en cirugía ortognática

Marcelo Cazar Almache
Hospital del Río, Cuenca, Ecuador



Cazar Almache describe para SIIC su artículo editado en *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* 11(2):45-47, May 2015. La colección en papel de *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2017. Indizada en **SIIC Data Bases**.

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

Cuenca, Ecuador (*especial para SIIC*)

El control del dolor posoperatorio resulta fundamental en la recuperación y estabilidad del paciente sometido a cirugía ortognática. Para el control del dolor se han empleado múltiples fármacos analgésicos: antiinflamatorios no esteroides (AINE), opioides, anticonvulsivos, antidepressivos, anestésicos locales, técnicas intervencionistas como bloqueos de conducción, métodos no farmacológicos, fisioterapia e intervención en el área psicoafectiva. Algunos de estos tienen riesgos, ya que producen depresión respiratoria, náuseas y vómitos, entre otras reacciones, como es el caso de los analgésicos opioides. Asegurar la vía aérea en el paciente intervenido mediante cirugía ortognática es de suma importancia. Los AINE tienen pocos efectos secundarios, a diferencia de los opioides, y por ello son de elección en el control del dolor posquirúrgico. Inhiben la síntesis de prostaglandinas al disminuir la producción de estos metabolitos mediadores del dolor; estos fármacos desempeñan un papel fundamental en el control del dolor posoperatorio. La combinación de analgésicos con diferentes mecanismos de acción mejora la analgesia; este concepto se conoce como analgesia multimodal y permite un control electivo del dolor, limitando el uso de opioides y sus efectos adversos, principalmente náuseas y vómitos. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia analgésica de la combinación farmacológica de ketorolac y lidocaína con epinefrina 1:200 000 al 2% como medida analgésica, sin necesidad de utilizar analgésicos opioides adicionales en pacientes intervenidos mediante cirugía ortognática. Se realizó un estudio prospectivo y observacional con 30 pacientes intervenidos mediante cirugía ortognática bimaxilar, con rango de edad de 17 a 40 años (17 del sexo femenino y 13 varones), en el Hospital Universitario del

Río, Cuenca, Ecuador, en el período comprendido entre julio y septiembre de 2012. El servicio de anestesiología manejó un protocolo de hipotensión controlada con inducción de propofol y remifentanilo e infusión de rocuronio con fines de relajación muscular. Se monitorizó continuamente la presión sanguínea, la temperatura y la saturación de oxígeno, y se realizó control electrocardiográfico. En todos los casos se infiltró lidocaína con epinefrina 1:200 000 al 2% antes de las incisiones quirúrgicas; en maxilar y mandíbula se utilizó, en el transoperatorio, ketorolac 0.9 mg/kg/dosis y dexametasona 0.1 mg/kg/dosis únicamente. En el posoperatorio se midió la intensidad del dolor dos horas después del evento quirúrgico por medio de la escala verbal analógica (EVA) mediante los siguientes parámetros: sin dolor, 0; dolor leve, 1 a 4; dolor moderado, 5 a 6, y dolor intenso, 7 a 10. Se utilizaron dosis de mantenimiento de ketorolac acordes con las necesidades del paciente para mantener los niveles plasmáticos óptimos. Se estudiaron 30 pacientes, de los cuales 17 eran de sexo femenino; la intensidad del dolor según la EVA, en el posoperatorio a las 2 horas, en todos los pacientes se mantuvo por debajo de 3 en la escala, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la edad o el sexo. Únicamente se registraron dos pacientes con eventos eméticos en el transcurso de las dos horas posteriores a la cirugía, sin encontrar modificaciones en la intensidad del dolor. Los resultados encontrados en este estudio apoyan lo descrito en otras publicaciones médicas, en relación con la aplicación de AINE y bloqueo locorreccional para obtener analgesia posoperatoria. Observamos que el ketorolac, en combinación con la lidocaína con epinefrina, tiene un efecto sinérgico para el control del dolor posoperatorio. Según la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud, el dolor leve (EVA 1 a 4) puede ser controlado adecuadamente con AINE. El uso de la analgesia multimodal mediante ketorolac en dosis requerida por el paciente y la infiltración previa de lidocaína con epinefrina al 2%, es seguro y predecible y evita las complicaciones o los efectos adversos que suelen traer consigo los analgésicos narcóticos, por lo que estos deberían reservarse para casos muy particulares. Asimismo, la técnica quirúrgica atraumática y el uso de esteroides transoperatorios desempeñan un papel fundamental.

Utilidad del seguimiento tomográfico de linfoma no Hodgkin en estadio temprano

Eloisa Riva

Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay



Riva describe para SIIC su artículo editado en *Leukemia & Lymphoma* 57(6):1363-1366, Jun 2016. La colección en papel de *Leukemia & Lymphoma* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en Science Citation Index, CML Leukaemia and Lymphoma, Current Contents/Life Sciences, Current Contents/Clinical Medicine, SciSearch, Research Alert, Medical Documentation Service, Index Medicus/Medline, PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Current Awareness in Biological Sciences, Reference Update, Sheffield University of Biomedical Information Service -Subis Database, Chemical Abstracts y SIIC *Data Bases*.

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

Montevideo, Uruguay (*especial para SIIC*)

Los linfomas son la neoplasia hematológica más frecuente. Las guías internacionales recomiendan seguimiento por tomografía computarizada (TC) cada seis meses durante los primeros dos años, pero no realizan recomendaciones diferenciales según el estadio de la enfermedad al inicio. Habitualmente, se realiza TC de cuerpo entero en este seguimiento imagenológico. Existe información creciente de que este esquema no permite la detección temprana de recaídas, que generalmente se diagnostican clínicamente. Además, no se han encontrado diferencias en la supervivencia en los pacientes en quienes la recaída se detectó clínicamente, en comparación con aquellos en quienes se detectó por seguimiento imagenológico pautado. Por otra parte, el poder cancerígeno de la radiación derivada de la TC suele subestimarse, aun cuando del 1.5% al 2% de los cánceres se atribuyen a la radiación. Se ha demostrado que realizarse ocho o más TC duplica el riesgo de cáncer, y que este es dependiente de la dosis.

En nuestro trabajo analizamos la utilidad del seguimiento tomográfico en la detección temprana de recaídas de linfomas no Hodgkin (LNH) en estadios I-II y calculamos la dosis de radiación recibida por paciente. Se revisaron los LNH I-II confirmados histológicamente en el período 2001-2014, registrados en la Unidad de Linfomas del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, los que presentaban linfoma cutáneo primario y aquellos que no tenían TC o tomografía por emisión de positrones (PET) inicial. La evaluación diagnóstica y el tratamiento fueron realizados según las guías internacionales. Se incluyeron 70 pacientes: ocho fallecieron tempranamente o tuvieron un seguimiento menor de tres meses y fueron excluidos del análisis. A la mayoría (n = 48) se le diagnosticó linfoma difuso de células grandes B. La mediana de edad

al diagnóstico fue de 60 años (16 a 85) y el 53% eran mujeres; el 43% se hallaba en estadio I, y el 57%, en estadio II; un 35% tuvo síntomas constitucionales y el 23% enfermedad masiva o voluminosa (*bulky*). La mediana de seguimiento fue de 20 meses (1 a 167). Al inicio, al 100% de los pacientes se le había realizado la TC, en el 93.5% de los casos abarcaba dos o más regiones y en el 87%, tres o más. Al 61% se le efectuó TC durante el tratamiento y todas, excepto cuatro, fueron de cuerpo entero. La TC durante el tratamiento no detectó sitios nuevos de compromiso, pero confirmó enfermedad progresiva en cinco casos, todos los cuales tenían elementos clínicos de enfermedad progresiva. Al finalizar el tratamiento, la TC se realizó en 40 pacientes (39 de cuerpo entero), sin que se detectara ningún sitio nuevo comprometido, lo que confirma la remisión completa en el 80% de los casos, parcial en el 12.5% y enfermedad estable en el 2.5%. Dos enfermos mostraron progresión tomográfica; ambos tenían elementos clínicos de progresión. La mediana de TC al primer año desde el diagnóstico fue 3 (1 a 7). Veinticinco pacientes se realizaron la TC un año después de finalizado el tratamiento; uno recayó en un nuevo sitio, y fue clínicamente notorio. A 61 pacientes se les realizó TC a dos años, en un caso se confirmó recaída, que fue clínicamente notoria antes de la TC. A los tres años, 12 pacientes se realizaron TC, en dos casos se confirmó recaída en el sitio inicial y ambos tenían síntomas clínicos notorios. Durante los primeros cinco años de seguimiento, dos enfermos presentaron recaídas en el sitio inicial y dos en un nuevo sitio; todos tenían evidencia clínica de recaída (síntomas B, adenomegalias o ambos). La TC regular no detectó ninguna recaída asintomática. La mediana de radiación recibida para la estadificación inicial fue de 20 mSv (3 a 26), 20 mSv durante el tratamiento (3 a 26) y 20 mSv al finalizar este. Considerando los 62 casos inicialmente incluidos en el trabajo, cada uno recibió en promedio 4 TC (1 a 11) y 60 mSv (3 a 175).

Durante el primer año de seguimiento la mediana de TC fue 3 (1 a 7) con una mediana de 46 mSv (3 a 96). Los que completaron cinco años de seguimiento (n = 21) recibieron una mediana de 6 TC (2 a 11) y 103 mSv (30 a 175) por paciente. La mayoría de los linfomas sobrevive más de cinco años, en particular si el estadio al inicio era temprano. En nuestro trabajo confirmamos que el seguimiento seriado sobre la base de TC expuso a los pacientes a un riesgo elevado de radiación, sin contribuir a la detección temprana de recaídas. Evitar la realización de TC excesivas es razonable, en particular en aquellos casos con elevadas probabilidades de curación, dado que generan exposición a la radiación, mayores costos y gran ansiedad.

La dinámica sociocultural influye en las vías de atención de los niños con trastorno del desarrollo

Socio-cultural dynamics influence care pathways in children with developmental disorder

Suhash Chakraborty

HAL Hospital Bangalore, Bangalore, India



Chakraborty describe para SIIC su artículo editado en *Indian Journal of Psychological Medicine* 36(1):27-32. La colección en papel de *Indian Journal of Psychological Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2012. Indexada en *SIIC Data Bases*.

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

Bangalore, India (*especial para SIIC*)

Specific learning disability (SpLD) is a neuro-developmental disorder characterized by difficulty or disability in areas of reading (dyslexia), written expression, spelling or mathematical ability. SpLD is not same as mental retardation (MR). In fact, children with SpLD have normal Intelligence Quotient (IQ). However, because of the deficit in reading and writing capability, these children undergo emotional trauma which result in serious conduct disorders and other co-morbidities. Identifying barriers in care pathways for early detection is, therefore, necessary.

The study was conducted in National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), Bangalore, India. It is a premier neuro-psychiatry institute of South-East Asia with tertiary care facilities. The institute has got a separate child and adolescent unit with inpatient and outpatient services. For the purpose of study, the researchers constituted two groups each with 50 children of SpLD and mental retardation. Children of chronological age from 8 to 16 years were included as SpLD cannot be conclusively diagnosed before 8 years. The History (about socio-demographic profile and care pathways) was taken from the immediate caregivers, mostly parents. Goldberg's pathway to care instrument (modified) was used for the purpose. Other neurological ailments like epilepsy, autism were excluded from both the groups to reduce bias. Both the groups were compared statistically on the basis of early (less than or equal to three carers) and late contact (more than three carers). For children with SpLD, an intra group comparison was done between early contact and late contact in correlation with socio-demographic profile.

The authors found that "others" which consist of mainly teachers apart from parents of other children, relatives, neighbors play the leading role in sending these children to the tertiary centre. While SpLD children see "others" as first contact, children with mental retardation approach allopathic practitioners first. Traditional healers (religious and faith healers) and traditional practitioners (Homeopathy, Ayurvedic and Unani system followers)

El trastorno específico del aprendizaje (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por dificultad o discapacidad en áreas de lectura (dislexia), expresión escrita, ortografía o habilidades matemáticas. El TEA no es lo mismo que el retardo mental (RM). De hecho, los niños con TEA tienen un cociente intelectual (CI) normal. Sin embargo, debido a las deficiencias en las habilidades en la lectura y la escritura, estos niños experimentan traumas emocionales, que provocan trastornos de conducta graves y otras comorbilidades. La identificación de los obstáculos en las vías de atención es, por ende, necesaria.

Este estudio se realizó en el *National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS)*, Bangalore, India. Este es el primer instituto neuropsiquiátrico del Sudeste Asiático con establecimientos de atención terciaria. El instituto tiene una unidad separada para niños y adolescentes, con servicios de internación y ambulatorios. A los fines de este estudio, los investigadores constituyeron dos grupos con 50 niños cada uno con los diagnósticos de TEA y RM. Se incluyeron los niños con una edad cronológica de entre 8 y 16 años, ya que el diagnóstico de TEA no puede realizarse antes de los 8 años. Se recabó información acerca de los antecedentes (perfil sociodemográfico y vías de atención) de los cuidadores inmediatos, principalmente los padres. Para tal fin, se utilizó el instrumento de vías de atención de Goldberg (modificado). Se excluyeron otras alteraciones neurológicas, como la epilepsia y el autismo, en los dos grupos para reducir el sesgo. Ambos grupos se compararon estadísticamente sobre la base del contacto temprano (menor o igual a 3 contactos) o tardío (más de 3 contactos). Para los niños con TEA, se realizó una comparación dentro del grupo entre el contacto temprano y el tardío, en correlación con el perfil sociodemográfico.

Los autores encontraron que los "otros", que consisten principalmente en maestros además de los padres de otros niños, los parientes y los vecinos, cumplen el papel principal en la derivación de estos niños a un centro de atención terciaria. Mientras que los niños con TEA ven a los "otros" como el primer contacto, aquellos con RM se acercan a los médicos alopáticos en primer lugar. Los curanderos tradicionales (religiosos y curadores espirituales) y los practicantes tradicionales (seguidores del sistema de homeopatía, ayurvédica y unani) tienen una presencia significativa en las vías de atención, tanto como contactos iniciales o subsecuentes en ambos grupos. Hay niños en ambos grupos que los consultaron después de haberlo hecho con los médicos alopáticos. De modo similar, hay niños que consultaron con los "otros" después de haberlo hecho con los médicos de los sistemas alopáticos o tradicionales de la medicina.

have a significant presence in care pathways either as initial or subsequent carers in both the groups. There are children in both groups who have visited them after coming from allopathic practitioners. Similarly, there are children who have visited "others" after coming from practitioners of allopathic or traditional system of medicine.

Majority of children with SpLD were either in fourth or ninth standard when they reached the centre. The mean delay in reaching the tertiary centre was 3.39 years for this group. The mean time to see the first carer was, however, 1.08 years. This shows a delay of approximately two years in reaching the right centre in spite of identifying some problem in the child. Poor academics was the presenting complaint for two third of children in SpLD group while one sixth presented with co-morbidities. Parents of half of children with SpLD were not aware of the facility in the tertiary centre while one third was hoping for a spontaneous resolution. A few had no faith in allopathic system and some have mentioned stigma as reason for not coming early to the tertiary hospital. In the MR group 86% have mild mental retardation. Parents of one third of MR group children cited poor intelligence of their wards as reason for seeking help. Approximately one fourth approached a carer when symptoms of co-morbidity were being expressed in those children.

In the SpLD group, the intra group comparison between early contact and late contact had only one significant finding. Children in the age group of 8 to 10 years were brought early to the tertiary centre as compared to 14 to 16 years old group, who came late. The authors then compared the early contacts of both the groups: SpLD and Mental retardation. Interestingly, mothers education was found to be a significant determinate in bringing children with SpLD for early care to the centre. Similarly comparing both the groups on the basis of late contact, co-morbidity was found to be significant factor. Most probably, parents of children with mental retardation sought help for the secondary co-morbid symptoms and not for the primary intellectual disability.

The authors analysed the results and found some interesting socio- demographic factors or "cultural model of illness" responsible for such barriers in pathways to care. The role of 'others' was found to be crucial in care pathways. It shows when it comes to mental health care; the social environment plays a significant role. Parents of children of both these groups paid heed to 'others' in help seeking pathways. Fortunately, majority of them referred these children to the tertiary centre. The study also highlights the influence of religious, super natural believes about the causation of developmental disorder in the region. That mother's educational level is a significant factor of seeking help early, underlines the importance of parent's education in care pathways. The authors suggested raising awareness about the "biological basis" of these developmental disorders. This will ensure seeking help early from professionals. Strengthening coordination amongst practitioners of various system of medicine is another way to reduce barriers.

La mayoría de los niños con TEA se encontraban en cuarto o quinto grado cuando acudieron al centro. La demora promedio en llegar al centro de atención terciaria fue de 3.39 años para este grupo. El tiempo promedio para acudir al primer contacto fue, sin embargo, de 1.08 años. Esto demuestra una demora de aproximadamente dos años en llegar al centro adecuado a pesar de la identificación de algún problema en el niño. El escaso rendimiento académico fue la manifestación principal en dos tercios de los niños en el grupo de TEA, mientras que un sexto se presentó con comorbilidades. Los padres de la mitad de los niños con TEA desconocían la existencia del servicio en el centro de atención terciaria, mientras que un tercio esperaba una resolución espontánea. Unos pocos no tenían confianza en el sistema alopático y algunos mencionaron al estigma como la razón para no haber consultado tempranamente en un hospital terciario. En el grupo de RM, el 86% presenta retardo mental leve. Los padres de un tercio de los niños del grupo de RM citaron inteligencia disminuida como la razón para buscar ayuda. Aproximadamente un cuarto se acercó a un proveedor de atención cuando se hicieron presentes síntomas de comorbilidades.

En el grupo de TEA, la comparación dentro del grupo entre el contacto temprano y el tardío encontró solo un hallazgo significativo. Los niños en el grupo de edades comprendido entre los 8 y 10 años fueron llevados tempranamente al centro de atención terciaria, en comparación con aquellos de entre 14 y 16 años, que concurren tardíamente. Posteriormente, los autores compararon los contactos tempranos de ambos grupos (TEA y RM). Fue interesante descubrir que la educación de las madres constituyó un determinante significativo en el contacto temprano con el centro en los niños con TEA. De modo similar, cuando se compararon ambos grupos sobre la base del contacto tardío, la comorbilidad fue el factor más significativo. Más probablemente, los padres de los niños con RM buscaron ayuda por los síntomas comórbidos secundarios y no por la discapacidad intelectual principal.

Los autores analizaron los resultados y encontraron algunos factores sociodemográficos o "modelos culturales de la enfermedad" interesantes como responsables de dichos obstáculos en las vías de atención. Demostraron que cuando se trata de la atención en salud mental, el ambiente social cumple un papel significativo. Los padres de los niños de ambos grupos les prestaron atención a los "otros" en la búsqueda de las vías de atención. Afortunadamente, la mayoría de ellos derivaron a los niños a un centro de atención terciaria. Este estudio también destaca la influencia de las creencias religiosas y sobrenaturales acerca de la causa del trastorno del desarrollo en la región.

El nivel de educación de las madres es un factor significativo en la búsqueda de atención temprana y destaca la importancia de la educación de los padres en las vías de atención. Los autores sugirieron aumentar la concientización acerca de las "bases biológicas" de estos trastornos del desarrollo. Esto permitirá asegurar la búsqueda temprana de atención profesional. El fortalecimiento de la coordinación entre los profesionales de diversos sistemas médicos es otra forma de reducir los obstáculos.

El estrés del retículo endoplasmático en la isquemia cerebral

Endoplasmic reticulum stress in brain ischemia

Feng Li

Harbin Medical University, Harbin, China



Li describe para SIIC su artículo editado en *International Journal of Neuroscience* 126(7-12):681-691, Jul 2016. La colección en papel de *International Journal of Neuroscience* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en **SIIC Data Bases**.

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

Harbin, China (*especial para SIIC*)

Brain ischemia, a devastating disease harmful to people's physical and mental health, imposes a huge burden on families. Endoplasmic reticulum (ER) stress is a significant mechanism in the process of brain ischemia that remains to be elucidated. This is mainly due to its beneficial and harmful characteristics. During the early phase of cerebral ischemia, mild ER stress promotes cell survival through the activation of unfolded protein response (UPR), compensatory degradation pathways, and the increased expression of prosurvival proteins. Misfolded proteins within the ER can be degraded by cytosolic 26S proteasomes and the lysosome-associated autophagy. Ribosomes, the ER and mitochondria can also be disposed of by selective autophagy. However, if the duration of ER stress is prolonged, high levels of toxic products are released, which results in a cytoplasmic calcium overload, ultimately aggravating ischemic neuronal damage. Therefore, restoring the level of stress is crucial for the survival of ischemic neurons. This review summarizes current discoveries of the mechanisms of ER stress, and aims to provide a better understanding of brain ischemia, thereby encouraging greater utilization of the opportunities for therapy of cerebral ischemic disease.

The ER is the major intracellular location of calcium storage and protein synthesis. Ischemia, a strong stressor, destroys ER homeostasis, which is extremely sensitive to stress, resulting in calcium loss and the accumulation of defective proteins within the lumen, a cellular state known as ER stress. To cope with ER stress, the UPR is activated to maintain proteostasis via expansion of the ER membrane, enhanced key protein folding and degradation of misfolded proteins. The UPR involves many enzymes and transcription factors, including three vital stress sensors: inositol-requiring enzyme 1 (IRE1), double-stranded RNA-activated protein kinase-like ER kinase (PERK) and activating transcription factor 6 (ATF6). Under physiological conditions, glucose regulated protein (GRP78), an ER chaperone that is also called binding immunoglobulin protein (BIP), combines with the three ER transmembrane proteins. Upon ER stress, BIP isolates from these proteins and then activates the UPR, serving to restore protein folding ability and to re-establish Ca^{2+} homeostasis. BIP also plays a vital role in promoting the expression of the pro-survival protein B cell lymphoma-2 (Bcl-2), and in the down-regulation of the pro-apoptotic

La isquemia cerebral, una enfermedad devastadora para la salud física y mental de las personas, se asocia con consecuencias familiares muy adversas. El estrés del retículo endoplasmático (RE) representa un mecanismo importante en el proceso de la isquemia cerebral, aún no dilucidado por completo, como consecuencia de sus características beneficiosas y dañinas. En las primeras fases de la isquemia cerebral, el estrés del RE leve induce la supervivencia celular mediante la activación de la respuesta a las proteínas desplegadas (*unfolded protein response* [UPR]), las vías compensatorias de degradación y la expresión aumentada de proteínas que promueven la supervivencia celular. Las proteínas con plegamiento anormal en el RE pueden ser degradadas por los proteasomas citosólicos 26S y por autofagia, asociada con los lisosomas. Los ribosomas, el RE y las mitocondrias también pueden quedar expuestos a la autofagia selectiva. Sin embargo, cuando el estrés del RE se prolonga se liberan niveles elevados de productos tóxicos; el resultado final es la sobrecarga de calcio en el citoplasma y el agravamiento del daño neuronal por isquemia. Por lo tanto, la recuperación del nivel de estrés es fundamental para la supervivencia de las neuronas isquémicas. En la presente revisión se resumen los descubrimientos recientes acerca de los mecanismos involucrados en el estrés del RE, con el objetivo de comprender mejor la isquemia cerebral y optimizar las oportunidades terapéuticas en la enfermedad cerebral isquémica.

El RE representa el principal sitio intracelular para el depósito de calcio y la síntesis de proteínas. La isquemia, un fuerte estresante, anula la homeostasis del RE, sumamente sensible al estrés; en consecuencia, se produce pérdida de calcio y acumulación de proteínas defectuosas en la luz, un estado celular conocido como estrés del RE. Para hacer frente al estrés del RE se activa la UPR, con el propósito de mantener la homeostasis proteica mediante la expansión de la membrana del RE, el plegado de proteínas esenciales y la degradación de las proteínas con plegamiento anormal. La UPR involucra numerosas enzimas y factores de transcripción, incluidos tres sensores vitales de estrés: la enzima dependiente de inositol 1 (*inositol-requiring enzyme 1* [IRE1]), la proteína quinasa activada por ARN de doble cadena (*double-stranded RNA-activated protein kinase-like ER kinase* [PERK]) y el factor 6 de transcripción activador (*activating transcription factor 6* [ATF6]). En condiciones fisiológicas, la proteína regulada por la glucosa (*glucose regulated protein* [GRP78]), una proteína chaperona del RE, también denominada proteína de unión a inmunoglobulinas (*binding immunoglobulin protein* [BIP]), se combina con las tres proteínas transmembrana del RE. En situaciones de estrés del RE, la BIP se separa de estas proteínas y activa la UPR, con lo cual se recupera la capacidad de plegamiento de las proteínas y la homeostasis del Ca^{2+} . La BIP también cumple un papel decisivo al promover la expresión de la proteína de supervivencia (*protein B cell lymphoma-2* [Bcl-2]) y reducir la expresión de la proteína proapoptótica BAX (*BCL-2 associated X protein*) durante la isquemia cerebral.

En respuesta al estrés del RE, las células activan una serie de mecanismos de retroalimentación, destinados a restablecer la homeostasis. Estas respuestas de adapta-

protein BAX (BCL-2 associated X protein) during brain ischemia.

In response to ER stress, cells trigger a series of feedback mechanisms, which aim to re-establish homeostasis. These adaptive responses contain the well-studied UPR, and several associated degradation pathways such as proteasomes, lysosomes and autophagy.

It is reported that ERAD responses are initiated more rapidly and more reversibly than UPR. This occurs with a few hours delay that may be related to its complex activation mechanisms and the temporal lag of transcriptional response. As a prerequisite of maintaining proteostasis, ERAD transports folding-defective proteins from the ER membrane to the cytosol, where they undergo ubiquitylation and 26S proteasome-mediated degradation. ERAD seems to be the first line of defense against the poisonous accumulation of gene products within the ER, whereas if the protein folding capacity is saturated or the proteasome is insufficient, disturbance of ER homeostasis may result.

Sequestration of Ca^{2+} within the ER takes part in a series of physiological processes and contributes to maintaining cell homeostasis. When the homeostasis is impaired under ischemia, Ca^{2+} is released from the ER and causes neuronal insult. The reduction of ER Ca^{2+} storage mainly occurs through the activation of ryanodine receptors (RyR) and inositol 1,4,5 triphosphate receptors (IP3R), as well as through the inhibition of sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase pump (SERCA).

This review summarizes advances made in recent years into the mechanisms of brain ischemia and ER stress. As outlined above, UPR, degradation pathways, calcium channels and ER stress-associated proteins are the focus of ER stress research. It is clear that ER stress exerts significant effects in the process of cerebral ischemic damage, and different levels of ER stress determine divergent cell fates. What is more, many ER stress responses possess a dual character. Therefore, maintaining ER homeostasis seems crucial for the survival of ischemic neurons. Defective protein degradation, ER calcium segregation, selective organelle autophagy and expressions of pro-survival proteins are all advantages for restoring ER homeostasis. To some extent, they can relieve stress conditions and provide protective support for neurons at risk of impending death. However, if ER stress cannot be effectively inhibited, as the period of brain ischemia increases, even previously protective processes will become deleterious to cell life. Moreover, serious stress triggers a series of apoptotic activities including inflammatory responses, mitochondrial damage and widespread disturbance of calcium homeostasis, which push ischemic neurons toward death. Fortunately, we have acquired much beneficial knowledge from the studies of ER stress and brain ischemic insult. If these protective mechanisms can be effectively applied in the clinical field, they will undoubtedly provide more opportunities for therapy of cerebral ischemic disease.

ción consisten en la UPR bien caracterizada, y varias vías asociadas de degradación, como los proteasomas, los lisosomas y la autofagia.

Se refirió que la vía de degradación asociada con el RE (ERAD, por su sigla en inglés) se inicia más rápidamente y es más reversible en comparación con la UPR, la cual aparece con unas horas de retraso, tal vez como consecuencia de los mecanismos complejos de activación y el período necesario para la respuesta de transcripción. Como prerrequisito para el mantenimiento de la homeostasis proteica, la ERAD transporta proteínas con plegamiento anormal desde la membrana del RE hasta el citoplasma, para ser degradadas por el sistema de ubiquitina y proteasomas 26S. La ERAD parece representar la primera línea de defensa contra la acumulación tóxica de productos génicos en el RE; si la capacidad de plegamiento de proteínas se satura o cuando los proteasomas son insuficientes se compromete la homeostasis del RE. El secuestro de Ca^{2+} en el RE abarca una serie de procesos fisiológicos y contribuye al mantenimiento de la homeostasis celular. Cuando la homeostasis se compromete como consecuencia de la isquemia, el calcio es liberado del RE y promueve daño neuronal. La reducción del depósito de calcio en el RE obedece esencialmente a la activación de los receptores de rianodina (RyR) y los receptores de 1,4,5 trifosfato (IP3R), como también por medio de la inhibición de la bomba de calcio ATPasa del retículo sarcoplasmático/endoplasmático (*sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase pump* [SERCA]). En la presente revisión se resumen los avances que se produjeron en los últimos años en la investigación de los mecanismos de la isquemia cerebral y el estrés del RE. Como se mencionó, la UPR, las vías de degradación, los canales de calcio y las proteínas asociadas con el estrés del RE son los puntos que merecen especial atención en el contexto de la investigación del estrés del RE. Sin duda, el estrés del RE se asocia con efectos significativos en el proceso de la isquemia cerebral, y niveles diferentes de estrés del RE determinan destinos celulares divergentes. Incluso más, muchas respuestas de estrés del RE tienen una función doble. Por lo tanto, el mantenimiento de la homeostasis del RE es esencial para la supervivencia de las neuronas isquémicas.

La degradación de proteínas defectuosas, la liberación de calcio del RE, la autofagia selectiva de orgánulos y la expresión de proteínas de supervivencia son factores que contribuyen en la recuperación de la homeostasis del RE. En cierta magnitud, estos factores alivian las condiciones de estrés y ejercen efectos protectores sobre las neuronas con riesgo inminente de muerte. Sin embargo, cuando el estrés del RE no puede inhibirse eficazmente, como ocurre cuando la isquemia cerebral se prolonga, incluso los procesos esencialmente protectores pueden tornarse en mecanismos dañinos para la supervivencia de las células. El estrés más grave desencadena una serie de procesos apoptóticos, como respuestas inflamatorias, daño mitocondrial y anomalías importantes de la homeostasis del calcio, los cuales inducen muerte neuronal. Por fortuna se ha avanzado considerablemente en la investigación sobre el estrés del RE y el daño cerebral isquémico. Si estos mecanismos protectores pueden ser eficazmente aplicados en el ámbito clínico, sin duda surgirán nuevas oportunidades de terapia para la enfermedad cerebral isquémica

Relación entre la rinosinusitis crónica y el síndrome metabólico

The relationship between chronic rhinosinusitis and metabolic syndrome

Kyung-Su Kim

Gangnam Severance Hospital, Seúl, Corea del Sur



Kim describe para SIIC su artículo editado en *American Journal of Rhinology & Allergy* 31(4):222-227, Jul 2017. La colección en papel de *American Journal of Rhinology & Allergy* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en **SIIC Data Bases**.

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

Seúl, Corea del Sur (*especial para SIIC*)

Metabolic syndrome (MS) is a disorder of energy utilization and storage and diagnosed according to the presence of different components of the disorder and hypertension. MS has emerged as an important medical issue recently, because of its increasing prevalence. Studies in the US have estimated the prevalence of MS at 34% of the adult population, with increasing prevalence with age. Most studies on MS have mainly focused on the relationship between MS and other chronic diseases, such as cardiovascular disease, hypertension, and diabetes mellitus. A relationship between MS and inflammation has also been recently verified using inflammatory biomarkers. Some epidemiologic studies have also been performed to draw links between chronic rhinosinusitis (CRS) and components of MS, such as diabetes, arterial hypertension, and asthma. However, no epidemiologic study has set out to identify a relationship between CRS and MS until now.

According to previous studies, cholesterol depletion in the cell membranes of human airway epithelial cells suppresses mucin expression, which is over-expressed in the pathogenesis of CRS. Building thereon, we analyzed the prevalence of CRS in hyperlipidemia patients and changes in CRS prevalence according to statin use. In doing so, we found that hyperlipidemia patients with allergic rhinitis are at higher risk of CRS, regardless of statin use. Considering the fact that hyperlipidemia is one of the components of MS, we hypothesized that MS and CRS may be closely related. Therefore, we aimed to investigate correlations between MS and CRS, as well as possible risk factors for CRS, using data collected via the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES).

Among the 15 combinations of MS, the prevalence of CRS in MS patients with a combination of high TG, reduced HDL, and elevated BP was significantly higher than that in non-MS patients (14.15% vs. 10.16%) ($p = 0.04$). The meaningful result of this statistical significance was 89.73% on the post-hoc test. The prevalence of CRS showed no significant differences in the other 14 combinations of MS components. Accordingly, the combination of high TG, reduced HDL, and elevated BP was further analyzed in relation to risk fac-

El síndrome metabólico (SM) es un trastorno de la utilización y el almacenamiento de la energía, diagnosticado en presencia de los diferentes componentes del síndrome y de hipertensión arterial. Recientemente se reconoció la importancia clínica del SM, como consecuencia de su prevalencia en aumento. Según los estudios realizados en los Estados Unidos, la prevalencia estimada de SM es del 34% en la población adulta, y la frecuencia aumenta en relación directa con la edad.

La mayoría de los estudios de pacientes con SM analizaron especialmente la asociación entre el trastorno y otras enfermedades crónicas, como la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Asimismo, recientemente se ha comprobado una vinculación entre el SM y la inflamación, mediante el uso de biomarcadores inflamatorios. Algunos estudios epidemiológicos analizaron la posible relación entre la rinosinusitis crónica (RSC) y los componentes del SM, como la diabetes y la hipertensión arterial, y el asma. Sin embargo, hasta la fecha ningún trabajo se diseñó con la finalidad de identificar la posible asociación entre la RSC y el SM.

Según los ensayos previos, la depleción de colesterol en las membranas de las células del epitelio de las vías aéreas de los seres humanos se asocia con menor expresión de mucina, cuya expresión aumentada ha sido involucrada en la fisiopatología de la RSC. En consecuencia, el presente estudio tuvo por objetivo analizar la prevalencia de RSC en pacientes con hiperlipidemia y los cambios en la frecuencia de RSC, en asociación con el uso de estatinas. Se comprobó que los enfermos con hiperlipidemia y rinitis alérgica tienen riesgo aumentado de RSC, de manera independiente del uso de estatinas. Si se tiene en cuenta que la hiperlipidemia es uno de los componentes del SM, se consideró la hipótesis de que este último y la RSC estarían fuertemente vinculados entre sí. En este contexto, se evaluaron las correlaciones entre el SM y la RSC y los posibles factores de riesgo de RSC, mediante los datos aportados por el *Korean National Health and Nutrition Examination Survey* (KNHANES). Entre las 15 combinaciones de los componentes del SM, la prevalencia de RSC fue significativamente más alta en los enfermos con hipertrigliceridemia, reducción de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) e hipertensión arterial, en comparación con los sujetos sin SM (14.15%, respecto de 10.16%; $p = 0.04$). El resultado de este valor estadístico fue del 89.73% en la prueba *post hoc*. La prevalencia de RSC no difirió significativamente en las otras 14 combinaciones de componentes del SM. Por lo tanto, los factores de riesgo para la RSC se analizaron en los enfermos que presentaron hipertrigliceridemia, reducción de los niveles de HDLc e hipertensión arterial; los efectos independientes de cada uno de estos factores sobre la prevalencia de RSC se analizaron mediante modelos de regresión logística. En los modelos de regresión logística de variables múltiples, la rinitis alérgica fue el único factor significativamente asociado con la RSC en los pacientes con SM con hipertrigliceridemia, reducción de la concentración de HDLc e hipertensión arterial, con

tors of CRS. To assess the independent effects of each factor on the prevalence of CRS, the logistic regression was performed. In multiple logistic regression, allergic rhinitis was the only significant risk factor for CRS in MS patients with high TG, reduced HDL, and elevated BP, with an odds ratio of 6.801 (95% CI, 2.543-18.19) ($p = 0.0001$).

We analyzed risk factors for CRS in MS patients with elevated TG, reduced HDL, and elevated BP. Our results showed that allergic rhinitis was the only significant risk factor for CRS in these MS patients. Kim et al. showed that allergic rhinitis is the most significant risk factor for CRS at the population level in Korea, and our results support Kim et al.'s findings. Also, Kusunoki et al. identified a significant positive association between total and low-density lipoprotein cholesterol levels and atopy, suggesting a link between atopy and hyperlipidemia in school children. One possible explanation is that allergic rhinitis can trigger a systemic increase in inflammation; within minutes of allergen exposure, immune cells release various chemical mediators. Recently, several studies indicated that allergic rhinitis can be accompanied by a variety of systemic diseases, such as eosinophilic gastroenteritis, inflammatory bowel disease, and metabolic disorders. Another explanation for this relation is the secretion of pro-inflammatory mediators from the adipose tissue and their effects on mast cells.

Epidemiologic data suggest an increased prevalence of allergic rhinitis in patients with CRS, although the role of allergy in CRS remains unclear. Moreover, although the exact mechanism for the effect of allergic rhinitis on CRS remains unknown, allergic rhinitis can exacerbate the inflammatory CRS reaction. Interestingly, Rosati et al. showed the immunotherapy for allergic rhinitis could improve outcomes in CRS, supporting the notion that allergic rhinitis is relevant to CRS. In view of these results, we can suggest that the possibility of CRS should be considered in MS patients with allergic rhinitis.

The main drawback of this study is the definition of MS. Second, although this study included a large sample size, the number of patients satisfying MS criteria was relatively small, compared to the control population. Thus, we used symptom-based diagnosis of CRS rather than endoscopy-based diagnosis of CRS due to the small number of patients. Third, CRS is generally divided into two broad categories: CRS with nasal polyposis (CR-SwNP) and CRS without nasal polyposis (CRSsNP). There is often significant overlap within a broad spectrum of inflammatory diseases. Therefore, additional study using inflammatory biomarkers for specific categories of CRS (CRSwNP and CRSsNP) would be helpful.

This study is meaningful because it is the first epidemiologic study conducted to assess CRS in relation to MS. We found that CRS is more prevalent in MS patients with elevated TG, reduced HDL, and elevated BP, especially those with allergic rhinitis. Therefore, CRS should be considered in MS patients with allergic rhinitis.

un *odds ratio* (OR) de 6.801 (intervalo de confianza del 95%: 2.543 a 18.19; $p = 0.0001$).

Se analizaron los factores de riesgo de RSC en los enfermos con SM, niveles altos de triglicéridos, niveles bajos de HDLc y presión arterial alta. La rinitis alérgica fue el único factor significativo de riesgo de RSC en los enfermos con SM y estas características. Kim y colaboradores demostraron que la rinitis alérgica es el factor más importante de riesgo de RSC en la población de Corea; los resultados del presente estudio avalan las observaciones referidas por Kim y su grupo. Asimismo, Kusunoki y colaboradores encontraron una asociación positiva significativa entre el colesterol total, el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y la atopía, un fenómeno que sugirió una vinculación entre la atopía y la hiperlipidemia en niños en edad escolar. Es posible que en la rinitis alérgica exista inflamación sistémica aumentada; en el transcurso de los minutos que siguen a la exposición a alérgenos, las células del sistema inmunitario liberan una variedad de mediadores químicos. Diversos trabajos recientes sugirieron que la rinitis alérgica puede acompañarse de distintas enfermedades sistémicas, como la gastroenteritis eosinofílica, la enfermedad inflamatoria intestinal y los trastornos metabólicos. Otro mecanismo para explicar la relación observada tiene que ver con la liberación de mediadores proinflamatorios del tejido adiposo y sus efectos sobre las células cebadas. Los datos epidemiológicos sugieren una prevalencia aumentada de rinitis alérgica en los pacientes con RSC, pero el papel de la alergia en la RSC sigue sin conocerse. Aunque los efectos precisos de la rinitis alérgica sobre la RSC todavía no se conocen, se sabe que la rinitis alérgica puede exacerbar la reacción inflamatoria en la RSC. De manera llamativa, Rosati y colaboradores demostraron que la inmunoterapia para la rinitis alérgica podría mejorar la evolución clínica de la RSC, un hallazgo que avala la teoría de que la rinitis alérgica tiene un papel relevante en la RSC. En función de estas observaciones, parece razonable considerar la posibilidad de RSC en los pacientes con SM y rinitis alérgica.

La principal desventaja del estudio se relaciona con la definición de SM. En segundo lugar, si bien se analizó una muestra importante de pacientes, el número de enfermos que reunió los criterios definitorios del SM fue relativamente limitado, respecto de la población de control. Debido al número reducido de enfermos, el diagnóstico de RSC se basó en los síntomas, y no en los hallazgos endoscópicos. En tercer lugar, cabe destacar que la RSC se divide en dos categorías fundamentales: la RSC con poliposis nasal (RSC-PN) y la RSC sin poliposis nasal (RSCsPN). A menudo existe una superposición importante en un amplio espectro de enfermedades inflamatorias. En consecuencia, los estudios futuros que apliquen biomarcadores de inflamación para las categorías específicas de la RSC (RSC-PN y RSCsPN) podrían ser de mucha ayuda.

El estudio tiene relevancia clínica ya que fue el primer trabajo epidemiológico realizado con el objetivo de establecer la relación entre la RSC y el SM. Se constató que la RSC es más frecuente en los pacientes con SM, con hipertrigliceridemia, reducción de los niveles de HDLc y aumento de la presión arterial, y especialmente en los enfermos con rinitis alérgica. Por ende, la RSC debería considerarse en los sujetos con SM y rinitis alérgica.

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.

Adecuación de los criterios de internación en hospitales pediátricos

Criteria for admission to pediatric hospitals

Manuel D. Bilkis

Médico Pediatra, Jefe de Sección de Guardia, Departamento de Urgencias, Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

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

Se define la internación inadecuada como aquella que hubiera podido ser resuelta en otros niveles asistenciales (hospitales de día, observaciones en guardias) o en tratamientos ambulatorios.¹

Entre las herramientas metodológicas disponibles para evaluar si los criterios de internación aplicados fueron adecuados o no, la considerada de mayor utilidad es el *Pediatrics Appropriateness Evaluation Protocol* (PAEP),²⁻⁴ modificado y adaptado para su uso pediátrico, del original para adultos desarrollado por Gertman y Restuccia en 1981 (Figura 1).^{2,5,6}

Existen en la actualidad escasas publicaciones sobre esta temática, con gran variabilidad, en diversos países,^{1,7-11} en las cuales se concluye que del total, el 90% corresponde a pacientes cuyo tratamiento podría haber sido realizado en forma ambulatoria, y el restante 10% para pruebas diagnósticas, las cuales también podrían haber sido realizadas en forma ambulatoria.^{1,12-15}

La selección de los pacientes a ser internados mediante protocolos de adecuación de los criterios de internación puede disminuir las internaciones inapropiadas, que representan alrededor del 9% al 30% de todas las internaciones pediátricas.¹⁶

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, en el cual se incluyeron pacientes pediátricos de entre 1 mes y 18 años hospitalizados en las salas de clínica en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de la Ciudad de Buenos Aires durante los meses de mayo y junio de 2015.

Se analizaron en forma prospectiva, un total de 441 niños, 53% (n = 239) eran varones. La media de edad de los pacientes internados fue de 4.63 años (SD 4.9).

De acuerdo con los criterios del PAEP, la internación fue adecuada en 411/432 casos (95%), inadecuada en 21/432 (4.8%), y en 9 casos de los 441 pacientes hospitalizados, el criterio no fue registrado. Se analizó también, de acuerdo con el criterio propuesto, cuáles de los pacientes hospitalizados podrían haber sido internados en un hospital general y no en un hospital pediátrico de alta

complejidad: 151 (34%) podrían haberse hospitalizado en un hospital general de agudos y 278 (63%) en un hospital pediátrico exclusivamente, dada su complejidad. En 12 (2%) no fueron registrados datos sobre este tópico. Al comparar entre sexos, no se hallaron diferencias estadísticas con respecto a la necesidad o no de un hospital de mayor o menor complejidad.

Los pacientes de menor complejidad tenían una media de edad de 2.3 años y los de mayor complejidad una media de edad aproximadamente del doble (5.79 años).

Es aproximadamente tres veces más frecuente que un paciente internado durante un fin de semana fuera internado en un hospital general, dada su baja complejidad.

Sumando los síndromes bronco-obstructivos agudos (crisis asmáticas, bronquiolitis) y neumonías, las enfermedades respiratorias agudas constituyeron la principal causa de internación, con 152 pacientes (34.5% de la muestra).

De acuerdo con la probabilidad de no cumplir con un criterio de internación, es decir internación inadecuada, las afecciones asociadas, en orden decreciente de frecuencia, fueron pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (PTI), gastroenteritis, deshidratación, anemia para estudio y convulsiones.

Las enfermedades que tuvieron mayor probabilidad de requerir baja complejidad al ingreso fueron, en orden decreciente de frecuencia, síndrome bronquial obstructivo agudo, afecciones renales, neumonías y celulitis.

Estar internado o no en un hospital depende de la enfermedad del paciente, pero también puede diferir de acuerdo con las características de la institución; por ejemplo, en los hospitales pediátricos se internan significativamente menos pacientes que consultan por bronquiolitis en comparación con los que consultan por la misma causa en un hospital general.¹⁷ También la complejidad del nosocomio o la experiencia del equipo médico de emergencias puede afectar la morbilidad de los pacientes, la cual es mayor durante los fines de semana, como lo reflejan algunos trabajos que comparan evolución y pronóstico de distintas enfermedades en función de si son internados durante la semana o el fin de semana.^{18,19}

En nuestra muestra obtenida en el pico de circulación de virus respiratorios de 2015, analizamos la internación al ingreso en un hospital pediátrico con la regla PAEP. En ella demostramos menos de un 5% de internación inadecuada.²⁸

Cuando comparamos con un metanálisis de 4485 niños en nueve países, incluidos nuestros pacientes, la internación inadecuada se registró en un 21.6% de todos los casos sumados. Solo las muestras de Egipto y una reciente en Irlanda, mostraron una menor tasa de interna-

Figura 1. *Pediatrics Appropriateness Evaluation Protocol (PAEP).*

PROTOCOLO PAEP
A. Causas de ingreso adecuado
<i>A-1. Criterios referentes a la situación clínica del paciente</i>
1. Estado confusional agudo, coma o falta de respuesta: ...
2. Incapacidad para moverse, alimentarse, respirar, orinar, etc.: ...
3. Alteración aguda o progresiva sensitivo-motora, circulatoria o respiratoria suficiente para incapacitar al paciente: ...
4. Pérdida aguda de visión o audición en las 48 horas previas: ...
5. Dificultad para mover cualquier parte del cuerpo de aparición aguda en las 48 horas previas: ...
6. Fiebre persistente de 37.8°C oral o axilar o > 38.3°C rectal durante más de 5 días: ...
7. Hemorragia activa: ...
8. Dehiscencia de herida quirúrgica o evisceración: ...
9. Alteración electrolítica o acidobásica grave. Incluye: Na ⁺ < 123 mEq/l o > 156 mEq/l; K ⁺ < 2.5 mEq/l o > 5.6 mEq/l; HCO ₃ ⁻ < 20 mEq/l o > 36 mEq/l (a menos que esté alterado crónicamente) y/o pH < 7.30 o > 7.45: (especificar la alteración).
10. Hematocrito < 30 %: ...
11. Frecuencia cardíaca mayor o menor de los siguientes rangos: ...
Paciente de 6 a 23 meses: 80-200 ppm: ...
Entre 2 y 6 años: 70-200 ppm: ...
Entre 7 y 11 años: 60-180 ppm: ...
Mayor de 11 años: 50-140 ppm: ...
12. Presión arterial > P95 o < P5 para la edad: ...
Entre 6 y 23 meses: sistólica: 70-120 mm Hg y diastólica: 40-85 mm Hg: ...
Entre 2 y 6 años: sistólica: 75-125 mm Hg y diastólica: 40-90 mm Hg: ...
Entre 7 y 11 años: sistólica 80-130 mm Hg y diastólica: 44-90 mm Hg: ...
Mayor de 11 años: sistólica: 90-200 mm Hg y diastólica: 60-120 mm Hg: ...

Figura 1. *Pediatrics Appropriateness Evaluation Protocol (PAEP)* (Continuación).

13. Cualquiera de los siguientes problemas que no respondan al manejo ambulatorio (incluyendo la guardia): convulsiones, arritmias, asma, <i>croup</i> , deshidratación, encopresis (para vaciamiento), otros problemas fisiológicos: ... (especificar)
14. Necesidad de punción lumbar, cuando este procedimiento no se lleva a cabo en forma rutinaria como paciente ambulatorio: ...
15. Problemas pediátricos específicos. Incluye: ...
- Abuso de menores: ...
- No cumplimiento de régimen terapéutico: ...
- Observación especial, o seguimiento estrecho del comportamiento, incluyendo ingesta calórica en caso de desnutrición: ...
<i>A-2. Criterios referentes a los servicios clínicos prestados:</i>
16. Cirugía o procedimiento en las próximas 24 horas que requiera anestesia general o regional, equipamiento o procedimientos o instalaciones sólo disponibles a nivel hospitalario: ...
17. Tratamiento en una unidad de cuidados intensivos: ...
18. Monitorización cardíaca o de signos vitales al menos cada dos horas: ...
19. Medicación intravenosa y/o reposición de fluidos parenterales (no se incluye nutrición enteral): ...
20. Agentes quimioterápicos que precisen monitorización continua por posible reacción tóxica de riesgo vital: ...
21. Antibióticos parenterales o aerosolterapia al menos cada 8 horas: ...
22. Respirador continuo o intermitente al menos cada 8 horas: ...
23. Posoperatorio de cirugía mayor: ...
B. Criterios de ingreso inadecuado
1. Necesidad diagnóstica y terapéutica que podría haberse realizado como paciente externo: ...
2. Paciente ingresado para la prueba diagnóstica o tratamiento porque vive demasiado lejos del hospital para que se realicen ambulatoriamente y cuenta con medios y posibilidad de traslado: ...
3. Paciente ingresado para la prueba diagnóstica o tratamiento porque no era posible su programación como paciente externo (aunque el procedimiento podría haberse realizado así): ...
4. Paciente que requiere cuidados típicos de hospital de crónicos, hospital de día, etc.: ...
5. Admisión prematura respecto del procedimiento programado: ...
6. Otros, especificar: ...
- Criterio de internación: adecuado ... o inapropiado: ...

ción inadecuada que la que se presenta.^{8,9,11,12,14,15,20-24} Hay que tomar en cuenta que los trabajos analizados no son homogéneos, las poblaciones son diferentes, algunos son hospitales pediátricos y otros generales, algunos tomaron todas las internaciones clínico-quirúrgicas y otros no.

Si bien no surge de lo analizado, podríamos especular que la baja tasa de internación inadecuada en nuestra muestra podría asociarse con una correcta capacidad de selección de pacientes, aunque también podría deberse a una escasa disposición de camas desocupadas y a la gran demanda estacional de enfermedades respiratorias que obligan a ser extremadamente rigurosos a la hora de internar.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con criterio adecuado de internación o sin él en lo referente a edad, sexo o si fueron atendidos en días de semana o fin de semana. En algunas enfermedades específicas, si se mejora la capacidad de atención en el hospital de día o la observación en emergencia, cuando existe y funciona en el nosocomio, podrían evitarse internaciones innecesarias, por ejemplo, para pasaje de gammaglobulina intravenosa, rehidrata-

ción (es decir tratamientos de corta duración), estudios que podrían ser realizados en forma ambulatoria, o mejorando la calidad de la atención de instituciones más cercanas al domicilio de los pacientes.

Encontramos también que un tercio de la muestra podría haber sido internada en un hospital de baja complejidad. Los niños con menor complejidad fueron de menor edad que los que requerían alta complejidad. Cuando se compararon los pacientes internados en días de semana *versus* fin de semana y su complejidad médica según la posibilidad de ser internados y tratados en un hospital general con internación pediátrica, se observó que es aproximadamente tres veces más frecuente que un paciente internado en fin de semana pueda ser internado en un hospital general, dada su baja complejidad.

Es necesario también estudiar la adecuación de la internación de los pacientes ya hospitalizados durante un tiempo prolongado, por ejemplo diez o más días, para evaluar ese otro aspecto que hace a la escasa disponibilidad de camas libres que afecta nuestra labor, sobre todo en el período invernal.²⁵⁻²⁸

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

*** Nota de la redacción.** El autor hace referencia al trabajo publicado en **Revista del Hospital de Niños de Buenos Aires** 59(266):177-186, 2017. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Bibliografía

- Oterino de la Fuente D, Martínez Martínez A, González Fournes I, et al. ¿Es necesario hospitalizar a tantos niños, durante tantos días? La hospitalización innecesaria en Pediatría. *An Esp Pediatr* 50:373-8, 1999.
- Gertman PM, Restuccia J. The appropriateness evaluation protocol. *Medical Care* 21:855-71, 1981.
- González de Dios J, Mateos Hernández MA, González-Casado I. Hospitalización inapropiada: un marcador de calidad asistencial. *An Esp Pediatr* 46:521-24, 1997.
- Peiró Moreno S, Portella E. Identificación del uso inapropiado de la hospitalización: la búsqueda de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 103:65-71, 1994.
- Casanova Matutano C, Gascón Romero P, Calvo Rigual F, et al. Uso inapropiado de la hospitalización en Pediatría. Validación de la versión española del Pediatric Appropriateness Evaluation Protocol. *Gac Sanit* 13:303-11, 1999.
- Peiró S, Meneu R, Roselló ML et al. Validación del protocolo para la evaluación del uso inadecuado de la hospitalización. *Med Clin (Barc)* 22:123-9, 1996.
- Waldrop R, Peck GQ, Hutchinson S, et al. Comparison of pediatric hospitalization using the Pediatric Appropriateness Evaluation Protocol at three diverse hospitals in Louisiana. *J La State Med Soc* 150:211-7, 1998.
- Wernecke U, Smith H, Smith IJ, et al. Validation of the Paediatric Appropriateness Evaluation Protocol in British practice. *Arch Dis Child* 77:294-8, 1997.
- Esmail A, Quayle JA, Roberts C. Assessing the appropriateness of paediatric hospital admissions in the United Kingdom. *J Public Health Med* 22:231-8, 2000.
- Esmail A. Development of the Paediatric Appropriateness

Evaluation Protocol for use in the United Kingdom. *J Public Health Med* 22:224-30, 2000.

- Katz M, Warshawsky SS, Porat A, et al. Appropriateness of pediatric admissions to a tertiary care facility in Israel. *Isr Med Assoc J* 3:501-3, 2001.
- Casanova Matutano C, Gascón Romero P, Calvo Rigual F, et al. Utilización inapropiada de la hospitalización pediátrica. *An Esp Pediatr* 51:241-50, 1999.
- Saleta Canosa JL, Rodríguez Sotillo A, Aboal Seijas A. Versión pediátrica del Protocolo de Evaluación de la Adecuación (PAE): Aplicación a los cuatro grupos diagnósticos relacionados más frecuentes en un hospital infantil de La Coruña. *Rev Esp Salud Pública* 71:249-55, 1997.
- Kemper K. Medically inappropriate hospital use in a pediatric population. *N Engl J Med* 318:1033-7, 1988.
- Kreger BE, Restuccia JD. Assessing the need to hospitalize children: Pediatric appropriateness evaluation protocol. *Pediatrics* 84:242-7, 1989.
- Bilkis MD. Triage de la urgencia. Triage de la internación. En: Asociación de Profesionales del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, ed. Guía de Atención en la Urgencia Pediátrica. Buenos Aires pp. 571-77, 2005.
- Johnson DW, Adair C, Brant R, et al. Differences in admission rates of children with bronchiolitis by pediatric and general emergency departments. *Pediatrics* 110(4):49-56, 2002.
- Bell C, Redelmeier D. Mortality among patients admitted to hospital on weekends as compared with weekdays. *N Engl J Med* 345:663-8, 2001.
- Bucholz EM, Butala N, Ma S et al. Life expectancy after myocardial infarction, according to hospital performance. *N Engl J Med* 375:1332-1342, 2016.

20. Al-Tehewy M, Shehad E, Al Gaafary A, et al. Appropriateness of hospital admissions in general hospitals in Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal* 15(5):1126-1134, 2009.
21. Shafik MH, Seoudi T, Raway T, et al. Appropriateness of pediatric hospitalization in a general hospital in Kuwait . *Med Princ Pract* 21:516-521, 2012. doi: 10.1159/000339084.
- 22) Smith H., Sheps S. and Matheson D.S..Assesing the utilization of in-patients facilities in a Canadian Pediatric Hospital. *Pediatrics* 1993, 92; 587-593.
23. Gómez Llorente JL, Bonillo Perales A, González-Ripoll Garzón M, et al. Utilidad del Pediatric Appropriateness Evaluation Protocol para detectar deficiencias de circuitos asistenciales hospitalarios. *An Pediatr (Barc)* 60(3):228-35, 2004.
24. Esmaili A, Seyedin H, Faraji O, et al. A Pediatric Appropriateness Evaluation Protocol for Iran children hospitals. *Iran Red Crescent Med J* 16(7):e16602, 2014. doi: 10.5812/ircmj.16602.
25. Bilkis MD, Vásquez M, González Favre C, et al. Estudio multicéntrico de la urgencia pediátrica. *Arch Argent Pediatr* 104(4):301-8, 2006.
26. Elorza ME, Ripari NV, Cruciani F et al. Clasificación de las causas que determinan estadía inadecuada útil para la gestión hospitalaria. *Rev Cubana Salud Pública* 38(4):185-206, 2012.
27. Óh Aiseadha C, Mannix M, Saunders J et al. Bed utilisation in an Irish regional paediatric unit - A cross-sectional study using the Paediatric Appropriateness Evaluation Protocol (PAEP). *Int J Health Policy Manag* 5(11):643-652, 2016.
28. Bilkis MD, Molise C, Stach P, Garcia Bournissen F. et al. Adecuacion de las internaciones en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Rev Hosp Niños (Buenos Aires)* 59(266):177-186, 2017.

Adecuación de los criterios de internación en hospitales pediátricos

Respecto al autor

Manuel D. Bilkis. Médico, Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Médico Pediatra, Jefe de Sección de Guardia, Departamento de Urgencias, Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.



Respecto al artículo

Para evaluar a los pacientes internados sin necesidad, la herramienta de mayor utilidad para detectar esta situación es el Protocolo de Evaluación de la Adecuación en Pediatría o *Pediatrics Appropriateness Evaluation Protocol* (PAEP). Se necesita usar esta herramienta para evaluar si los pacientes pediátricos internados lo están adecuadamente. Encontramos, en nuestra experiencia, un bajo porcentaje de niños internados sin criterio adecuado.

El autor pregunta

Se han desarrollado herramientas con criterios de internación validadas y usadas en diferentes hospitales del mundo.

¿Cómo puede medirse la calidad de evaluación al decidir internar a los niños?

- A** Satisfacción parental de la atención institucional.
- B** Uso de herramientas predeterminadas de criterios de internación adecuados e inadecuados.
- C** Comparación de porcentajes de pacientes internados según su enfermedad, de acuerdo con otras muestras similares.
- D** Encuesta de satisfacción del cuerpo médico acerca de su criterio de internación.
- E** Todas las opciones son correctas.

Corrobre su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/156939

Palabras clave

PAEP, fiabilidad, validez, admisiones, niños

Key words

PAEP, reliability, validity, admissions, children

Lista de abreviaturas y siglas

PAEP, *Pediatrics Appropriateness Evaluation Protocol*; PTI, púrpura trombocitopénica inmune.

Cómo citar

Bilkis MD. Adecuación de los criterios de internación en hospitales pediátricos. *Salud i Ciencia* 22(8):772-7, Dic-Mar 2018.

How to cite

Bilkis MD. *Criteria for admission to pediatric hospitals. Salud i Ciencia* 22(8):772-7, Dic-Mar 2018.

Orientación

Clínica, Epidemiología

Conexiones temáticas

Administración Hospitalaria, Atención Primaria, Educación Médica, Emergentología, Neumonología, Pediatría, Salud Pública

Leptospirosis: enfermedad zoonótica endémica en América

Leptospirosis: zoonotic disease endemic to America

Marco Torres Castro

Médico Veterinario Zootecnista, Laboratorio de Enfermedades Emergentes y Reemergentes, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México

Silvia Hernández Betancourt

Licenciada en Biología, Profesora Investigadora Titular, Campus de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México

Piedad Agudelo Florez

Licenciada en Biología, Universidad CES, Medellín, Colombia

Esteban Arroyave Sierra

Ingeniero Agropecuario, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Jorge Zavala Castro

Médico Cirujano, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México

Fernando I. Puerto

Médico Cirujano, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México.

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.</p>

La leptospirosis* es una enfermedad zoonótica ocasionada por bacterias espiroquetas aerobias estrictas, gramnegativas, pertenecientes al género *Leptospira*, cuyo número de especies aumenta o se diversifica conforme se desarrollan las herramientas de diagnóstico, sobre todo las de tipo molecular. Actualmente, se han identificado hasta 22 especies: siete saprófitas (que sobreviven en diversos medios ambientales), diez patógenas (capaces de ocasionar enfermedad y de colonizar distintos órganos de hospederos o reservorios) y cinco intermedias (que pueden infectar organismos y también sobreviven en el medio ambiente); asimismo, se han informado más 320 de serovares (diferenciadas por su homología y estructura antigénica) pertenecientes en su mayor parte a las especies patógenas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), cataloga la leptospirosis como enfermedad tropical desatendida, estimando una incidencia de 5.1 casos cada 100 000 habitantes en las áreas endémicas, y 14 casos cada 100 000 personas en epidemias.

Leptospira spp. es transmitida principalmente por el contacto directo con excreciones (orina) de roedores sinantrópicos infectados, como lo son el ratón doméstico (*Mus musculus*), la rata gris (*Rattus norvegicus*) y la rata negra (*Rattus rattus*), e indirectamente por la

ingesta accidental de alimento o agua contaminados con ese mismo desecho, así como por el contacto con tejidos de animales positivos; las actividades recreacionales o turísticas en formaciones de agua dulce como ríos, estanques y lagos también representan un factor de riesgo para contraer la enfermedad. Por esto, la leptospirosis se presenta principalmente, por riesgo ocupacional, en soldados, agricultores, médicos veterinarios, carniceros, ganaderos, etcétera. De igual forma, alrededor del mundo se han documentado infecciones por exposiciones accidentales o involuntarias en laboratorios.

La leptospirosis en los seres humanos y en los animales es endémica en todos los continentes (a excepción de la Antártida, donde los reservorios no circulan o lo hacen en poblaciones escasas), por lo que es presumiblemente la enfermedad zoonótica más distribuida

a nivel mundial; no obstante, dicha distribución es más importante y significativa en términos económicos y sociales en distintas regiones de América Latina, donde las tasas de prevalencia, incidencia y mortalidad suelen ser muy variables, dependiendo de la convergencia de diversos factores medioambientales o ecológicos y sociodemográficos. La mayor parte de los casos en seres humanos se presentan en áreas con climas tropical y subtropical y con áreas inundables, produciéndose picos en los meses correspondientes al período de lluvias (junio a noviembre). En los países europeos, la infección está asociada con la convivencia inadecuada con animales domésticos, sobre todo perros, bovinos y

porcinos. Por otra parte, la transmisión directa entre seres humanos es limitada, debido a la poca capacidad de *Leptospira* spp. para sobrevivir en el pH ácido de la orina; no obstante, existen informes que señalan que las poblaciones humanas pueden ser la causa de la circulación de serovares específicos en áreas determinadas.



Es reconocido que la leptospirosis puede presentarse en más de 160 animales mamíferos domésticos (perros, ovinos, caprinos, porcinos, equinos, etcétera) o silvestres (pequeños marsupiales, roedores, mofetas, felinos, simios, entre otros) además del ser humano, al cual le ocasiona diversas manifestaciones clínicas que van desde un cuadro similar a un resfriado común, hasta insuficiencia orgánica multisistémica (principalmente en el sistema renal) en los casos más graves conocidos, como el síndrome de Weil. La infección por *Leptospira* spp. también ha sido documentada en aves, anfibios y reptiles, aunque

los signos clínicos han sido poco explorado o descritos. El diagnóstico de la leptospirosis es relativamente complicado debido a que los síntomas pueden confundirse o enmascararse con otras enfermedades febriles (como las distintas arbovirosis); para ello es necesario el empleo de diversas técnicas diagnósticas como la microaglutinación (MAT) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sus diferentes variables.

También es importante la sospecha del médico a partir del conocimiento de la epidemiología de la enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

*** Nota de la redacción.** Los autores hacen referencia al trabajo publicado en **Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social** 54(5):620-625, Sep 2016. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Bibliografía recomendada

Adler B, De la Peña MP. *Leptospira* and leptospirosis. *Vet Microbiol* 140(3-4):287-296, 2010.

Bourhy P, Collet L, Brisse S, Picardeau M. *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic species of genus *Leptospira* isolated from humans. *Int J Sys Evol Microbiol* 64:4061-4067, 2014.

Donaires LF, Céspedes MJ, Sihuíncha MG, Pachas PE. Determinantes ambientales y sociales para la reemergencia de la leptospirosis en la región amazónica del Perú, 2012. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 29(2):280-284, 2012.

Jobbins SE & Kathleen AA. Evidence of *Leptospira* sp. infection

among a diversity of African wildlife species: beyond the usual suspects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 109(5):349-351, 2015.

Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol* 7(10):736-747, 2009.

Levett PN. Leptospirosis: a forgotten zoonosis? *Clin Appl Immunol Rev* 4(6):435-448, 2001.

World Health Organization. Report of the second meeting of the Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group 2011 (consultado 2012 sept 12). Disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501521_eng.pdf.

Información relevante

Leptospirosis: enfermedad zoonótica endémica en América

Respecto al autor

Marco Torres Castro. Licenciado en medicina veterinaria y zootecnia, patología veterinaria, salud pública y veterinaria, Campus de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Maestro en Ciencias Agropecuarias, Universidad de Yucatán, Mérida, México (2012). Profesor Investigador Asociado, Laboratorio de Enfermedades Emergentes y Reemergentes, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Universidad de Yucatán, Mérida, México (2015 – actualidad).



Respecto al artículo

El conocimiento de la epidemiología de la leptospirosis es fundamental para el diagnóstico correcto y oportuno, principalmente en países y regiones donde se presenta junto a otras enfermedades febriles.

El autor pregunta

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica ocasionada por bacterias espiroquetas aerobias estrictas, gramnegativas pertenecientes al género *Leptospira*.

La leptospirosis se transmite a través de:

- A Orina de roedores infectados.
- B Ingesta de alimentos contaminados.
- C Agua contaminada.
- D Contacto con tejidos de animales positivos.
- E Todas las respuestas son correctas.

Corrobre su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/157055

Palabras clave

enfermedad de Weil, *Leptospira*, enfermedad zoonótica, leptospirosis

Key words

Weil disease, Leptospira, zoonotic disease, leptospirosis

Lista de abreviaturas y siglas

OMS, Organización Mundial de la Salud; MAT, microaglutinación; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Cómo citar

Torres Castro M, Hernández Betancourt S, Agudelo Florez P, Arroyave Sierra P, Zavala Castro J, Puerto Fernando I. Leptospirosis: enfermedad zoonótica endémica en América. *Salud i Ciencia* 22(8):778-80, Dic-Mar 2018.

How to cite

Torres Castro M, Hernández Betancourt S, Agudelo Florez P, Arroyave Sierra P, Zavala Castro J, Puerto Fernando I. *Leptospirosis: zoonotic disease endemic to America. Salud i Ciencia* 22(8):778-80, Dic-Mar 2018.

Orientación

Epidemiología

Conexiones temáticas

Educación Médica, Infectología, Salud Pública

La resistencia psicológica al uso de insulina en Venezuela

Psychological resistance to the use of insulin in Venezuela

Juan Pablo González Rivas

Médico, Director, Clínica de Estudios Cardiometaabólicos Los Andes, Mérida, Venezuela

Mariela Paoli

Médica, Servicio de Endocrinología, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela

Raúl García Santiago

Médico, Centro Diagnóstico Los Andes, San Cristóbal, Venezuela

María Verónica Avendaño

Médica, Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela

Merlys Lobo

Médica, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

+ Especialidades médicas relacionadas,
producción bibliográfica y
referencias profesionales de los
autores.

Se estima que en 2015 más de 420 millones de sujetos padecen diabetes mellitus,¹ y más de 300 millones cursan con prediabetes.² Entre el 90% y 95% de estos sujetos tienen diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Este tipo de diabetes se caracteriza por un estado de resistencia periférica a la insulina y deterioro progresivo en su secreción. La mayoría de los pacientes con DBT2 requerirán, a lo largo de su vida, utilizar tratamiento con insulina para controlar los valores de glucemia. Sin embargo, existe un retraso en el inicio del tratamiento con insulina que determina estados de hiperglucemia crónicos que son deletéreos para los pacientes. Este retraso suele estar condicionado por dos factores, las barreras de los médicos para indicar tratamiento con insulina y la resistencia de los pacientes para usarla. Este último fenómeno es conocido como resistencia psicológica al uso de insulina (RPI). Diferentes herramientas han sido desarrolladas para determinar la frecuencia de RPI. Polonsky y colaboradores,³ presentaron el estudio más extenso llevado a cabo para el momento, evaluando sujetos con DBT2 libres de tratamiento con insulina en ocho países occidentales, y encontraron un amplio margen de resistencia, desde el 6% en España hasta el 37% en Italia.

En Latinoamérica no contamos con datos sobre la frecuencia de RPI, por lo que, basados en la encuesta mencionada, evaluamos 254 pacientes con DBT2 provenientes de diversas regiones de Venezuela para determinar

la frecuencia de RPI.⁴ A los individuos se les preguntó: "Si su doctor le recomienda iniciar tratamiento con insulina, ¿qué tan dispuesto estaría a iniciarlo?", con las siguientes opciones de respuesta: "nada dispuesto"; "no muy dispuesto"; "moderadamente dispuesto" o "muy dispuesto". Posteriormente, estas variables fueron categorizadas en tres grupos: "no dispuestos" (RPI) para los nada dispuestos; "ambivalentes" para los no muy dispuestos, y "dispuestos", para las opciones "moderadamente dispuesto" y "muy dispuesto". Además, se los interrogó acerca de sus creencias hacia la insulina y su tratamiento actual, caracterizadas en positivas y negativas. Se encontró que 83 personas (32.7%) no estaban dispuestas a iniciar tratamiento con insulina si su médico se la prescribe. Estos sujetos con RPI mostraron mayores creencias negativas hacia la insulina y a su tratamiento actual, y menor cantidad de creencias positivas que aquellos que señalaron estar dispuestos a iniciar la terapia con insulina. La frecuencia de creencias negativas estuvo presente en el 75.3% de los sujetos con RPI, mientras que solo se observó en el 17.4% de los individuos dispuestos. El poseer creencias negativas hacia la insulina incrementó 14 veces la posibilidad de presentar RPI. Inversamente, las creencias positivas hacia la insulina solo se observaron en el 24.7% de los individuos con RPI y en el 82.6% de las personas dispuestas. La creencia negativa que incrementó más el riesgo de cursar con RPI fue sentir que el tratamiento con insulina es un "fracaso personal". El miedo a inyectarse estuvo presente en el 67.5% de los sujetos con RPI, en comparación con solo el 20.3% de los individuos dispuestos.

Por su parte, la creencia positiva más relacionada con los participantes dispuestos fue que la insulina "lo ayudará a sentirse mejor". Además, tener un nivel educativo menor del universitario incrementó cuatro veces las posibilidades de presentar RPI, en comparación con los individuos dispuestos.

Mediante este estudio* se pudo observar que un gran porcentaje de sujetos con DBT2 en Venezuela no están



dispuestos a aplicarse insulina si su médico se la prescribe. Este aspecto señala la necesidad de intervenciones educativas que mejoren las creencias hacia la terapia con insulina, haciendo entender que el tratamiento con insulina forma parte de la historia natural de la enfermedad. Además de las intervenciones educativas, el uso de insulinas de larga acción, así como el de nuevos dispositivos

para su administración (*pen*) y el empleo de agujas más pequeñas, mejora la adhesión de los pacientes, reduce el miedo de inyección y minimiza los efectos secundarios asociados con la insulina.^{4,5}

Es necesario extender este tipo de investigaciones al resto de América Latina, evaluando no solamente la RPI, sino también la inercia clínica del médico para prescribirla.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

*** Nota de la redacción.** Los autores hacen referencia al trabajo publicado en *Investigación Clínica* 55(3):217-226, Jul 2014. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Bibliografía

1. González Rivas J, Nieto Martínez R, Imperia B; NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) study group members. World-wide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 387:1513-1530, 2016.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. In. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.
3. Polonsky WH, Hajos TR, Dain MP, Snoek FJ. Are patients with type 2 diabetes reluctant to start insulin therapy? An examination of the scope and underpinnings of psychological insulin resistance in a large, international population. *Curr Med Res Opin* 27:1169-1174, 2011.
4. González Rivas J, Paoli M, García Santiago R, Verónica Avendano M, Lobo Santiago M, Avendano A. Psychological resistance to use insulin in type 2 diabetes mellitus patients from Venezuela. *Invest Clin* 55:217-226, 2014.
5. Iwanaga M, Kamoi K. Patient perceptions of injection pain and anxiety: a comparison of NovoFine 32-gauge tip 6mm and Micro Fine Plus 31-gauge 5 mm needles. *Diabetes Technol Ther* 11:81-86, 2009.
6. Davis SN, Wei W, Garg S. Clinical impact of initiating insulin glargine therapy with disposable pen versus vial in patients with type 2 diabetes mellitus in a managed care setting. *Endocr Pract* 17:845-852, 2011.



**DESCUENTO
EN OBRAS SOCIALES***

VENTA BAJO RECETA

LA FAMILIA DE SUPRADYN FORTE **SIGUE CRECIENDO**



COMPLEJO CON
12 VITAMINAS Y
8 MINERALES

Comprimidos **efervescentes x10 y x30**
Grageas **x30 y NUEVA PRESENTACIÓN x60**

Vitaminas: A, B, B₁, B₂, B₆, B₁₂,
C, D₃, E, H y PP
Minerales: Ca, Cr, Cu y Fe
Oligoelementos: Mg, Mn, P y Zn

30 comprimidos efervescentes
sabor naranja

Expendi



30 grageas

Expendi bajo receta
Industria Argentina

Vitaminas: A, B, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, D₃, E, H y PP
Minerales y oligoelementos: Ca, Cu, Fe, Mg,
Mn, Na, P y Zn



60 grageas

Venta bajo receta
Industria Argentina

Vitaminas: A, B, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, D₃, E, H y PP
Minerales y oligoelementos: Ca, Cu, Fe, Mg,
Mn, Na, P y Zn

MISMA FÓRMULA, NUEVA PRESENTACIÓN.
**MÁS PRÁCTICO PARA EL MÉDICO Y
PARA EL PACIENTE.**

Información completa para prescribir disponible en prospecto.
Consultar descuentos vigentes en obras sociales.
Para mayor información llame al 0800-888-8020 de Lunes a Viernes de 09 a 16hs.





Multivitamínico con minerales

Venta Bajo Receta

Composición: Cada comprimido efervescente de SUPRADYN® FORTE sabor naranja contiene 12 vitaminas: vitamina A 3,333 UI, vitamina B1 4,5 mg, vitamina B2 5,1 mg, vitamina B6 6,0 mg, vitamina B12 6,0 µg, vitamina C 180 mg, vitamina D3 200 UI, vitamina E (en forma de dl-alfa-tocoferol acetato) 10 mg, biotina 0,3 mg, ácido fólico 0,2 mg, nicotinamida 57 mg, ácido pantoténico 21 mg; 8 minerales y oligoelementos: calcio 50 mg, magnesio 40 mg, fósforo 50 mg, hierro 3,6 mg, manganeso 0,5 mg, cobre 0,4 mg, zinc 3,0 mg, cromo 0,01 mg. Excipientes: povidona 60 mg, ácido tartárico 1700 mg, bicarbonato de sodio 1100 mg, aspartame 70 mg, aroma de naranja 100 mg, rojo de remolacha 10 mg, manitol c.s.p. 4700 mg, sorbitol 380 mg. Contiene aspartame: Contraindicado para fenilcetonúricos. Cada gragea de SUPRADYN® FORTE contiene 12 vitaminas: vitamina A (retinol) 3333 UI, vitamina B1 (en forma de mononitrato de tiamina) 20 mg, vitamina B2 (en forma de riboflavina) 5 mg, vitamina B6 (en forma de clorhidrato de piridoxina) 10 mg, vitamina B12 (cianocobalamina) 5 µg, vitamina C (en forma de ácido ascórbico) 150 mg, vitamina D3 (en forma de vitamina D3 tipo 100 cws) 500 UI, vitamina E (en forma de dl-alfa-tocoferol acetato) 10 mg, biotina 250 µg, pantotenato de calcio 11,6 mg, ácido fólico 1 mg, nicotinamida 50 mg; 8 minerales y oligoelementos: calcio 51,3 mg, magnesio 21,2 mg, hierro (como sulfato ferroso) 10 mg, manganeso (como sulfato) 0,5 mg, fósforo (como fosfato de calcio) 23,8 mg, cobre (como sulfato) 1 mg, zinc 0,5 mg, molibdeno (como molibdato de sodio) 0,1 mg; en un excipiente de: povidona 45,042 mg, lactosa 4,925 mg, crospovidona 25 mg, sacarosa 306,7 mg, manitol 3,094 mg, estearato de magnesio 9 mg, almidón de maíz 15,833 mg, talco 43,890 mg, dióxido de titanio 2,40 mg, goma arábiga 2,925 mg, cantaxantina al 10% 0,50 mg, parafina blanca refinada 0,198 mg, vaselina líquida liviana 0,033 mg, celulosa microcristalina csp 1100 mg. **Indicaciones:** Suministro insuficiente de vitaminas en caso de dietas para adelgazar muy prolongadas, formas de dieta especiales, enfermedades gastro-intestinales (por ejemplo, síndrome de malabsorción de diferente origen) y alcoholismo crónico. Necesidad aumentada de vitaminas en caso de enfermedades agudas y crónicas, durante la convalecencia, el cansancio y agotamiento, tras intervenciones quirúrgicas, durante y después de una terapia con antibióticos o medicamentos quimioterapéuticos. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a una o varias sustancias activas y/o a sus excipientes. Trastornos metabólicos de hierro y/o cobre. Hipervitaminosis A y/o D. Tratamiento con otros preparados que contienen vitamina A y/o D. Tratamiento sistémico con retinoides. Hipercalcemia, hipercalcemia severa. Hipermagnesemia, hiperfosfatemia. Nefrolitiasis, urolitiasis o insuficiencia renal. **Reacciones adversas:** En general, el producto es bien tolerado. En casos raros se han informado síntomas gastrointestinales (molestias abdominales, constipación, vómitos, diarreas y náuseas). En casos muy raros ha habido reacción alérgica. Se incluye entre los síntomas: urticaria, edema facial, respiración sibilante, enrojecimiento de la piel, erupción, ampollas y shock. Si ocurrieran reacciones alérgicas el paciente deberá suspender la medicación y consultar al médico. Desórdenes del sistema nervioso: Dolor de cabeza, mareos, insomnio, nerviosismo. Desórdenes nutricionales y de metabolismo: Hipercalcemia. Tras la ingestión de SUPRADYN® FORTE se presenta a veces una ligera coloración amarilla de la orina. Esta coloración es inofensiva y se debe exclusivamente a la eliminación de la vitamina B2, contenido en la preparación que es de color amarillo. **Precauciones y advertencias:** La dosis de 1 comprimido diario no debe ser excedida. Dosis muy altas de ciertos nutrientes, en particular la vitamina A, vitamina D, hierro y cobre pueden ser perjudiciales. En general no se observan reacciones adversas a las dosis recomendadas. Debe prestarse atención cuando el paciente deba tomar algún suplemento vitamínico, otro vitamínico/ multivitamínico o medicación que contenga vitamina D y/o A y calcio o deba recibir un tratamiento médico, p.ej. antagonistas de Vit K u otro tratamiento anticoagulante. **Dosificación:** Comprimidos Efervescentes: Adultos y mayores de 12 años: 1 comprimido efervescente por día. Los comprimidos efervescentes se disuelven en un vaso con agua. SUPRADYN® FORTE comprimidos efervescentes o grageas no debe utilizarse en niños menores a 12 años. Grageas: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 gragea por día, sin masticar, con suficiente líquido. **Interacciones:** Interacciones con medicamentos: Cuando se utiliza de acuerdo a lo indicado no se esperan interacciones. De acuerdo a la información actualmente disponible existen interacciones potenciales para los componentes individuales de la fórmula. El paciente debe informar al médico si recibe otra medicación o si está bajo tratamiento médico. SUPRADYN® FORTE puede afectar la biodisponibilidad de las siguientes drogas: Anticoagulantes o drogas que afectan a la agregación plaquetaria, antibióticos orales y antivirales, Levodopa. Interacciones con alimentos: Se recomienda no consumir SUPRADYN® FORTE dos horas antes o 2 horas después de consumidos alimentos como la espinaca, el ruibarbo o los cereales integrales. El ácido oxálico contenido en estos alimentos puede disminuir la absorción del calcio. Empleo por pacientes con fenilcetonuria: SUPRADYN® FORTE comprimidos efervescentes no debe ser administrado a pacientes con fenilcetonuria ya que contiene una fuente de fenilalanina (Aspartame). Empleo por pacientes con dieta hiposódica: SUPRADYN® FORTE comprimidos efervescentes contiene 301 mg de sodio por comprimido. Por consiguiente, se recomienda tener en cuenta para los pacientes que sigan una dieta hiposódica. Empleo por pacientes con Intolerancia a la Galactosa: SUPRADYN® FORTE grageas contiene lactosa. No puede ser administrado a estos pacientes. Embarazo, lactancia: SUPRADYN® FORTE puede ser utilizado durante el embarazo y la lactancia previa consulta médica. Las vitaminas y los minerales pueden ser tomados en las cantidades correspondientes a los requerimientos cotidianos pero no deben excederse las cantidades indicadas en "Posología y forma de administración". Se ha demostrado el efecto teratogénico de la vitamina A cuando se administra en dosis mayores de 10.000 UI /día durante el primer trimestre de embarazo. La sobredosificación continua de vitamina D puede provocar daño al feto y al recién nacido. SUPRADYN® FORTE no debe ser administrado con algún otro suplemento vitamínico, otro vitamínico/ multivitamínico o medicación que contenga isotrentinoína, etretinato, beta caroteno o vitamina D debido a que altas dosis de los mismos son considerados dañinos para el feto. Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas: No se han observado con este producto efectos sobre la habilidad para manejar y usar máquinas. **Presentación** SUPRADYN® FORTE comprimidos efervescentes: Envases con 10 y 30, sabor naranja. SUPRADYN® FORTE grageas Envase con 30 grageas.

Fabricado en Calle 3 y del Canal, Parque Industrial Pilar. Titular: BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652, Munro, Buenos Aires, Argentina (B1605EHD) / CUIT 30-50381106-1 / 0800-888-8020. Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Fecha de aprobación de prospectos por ANMAT: SUPRADYN® FORTE comprimidos efervescentes: 09/08/2016. SUPRADYN® FORTE grageas: 20/12/2016



La resistencia psicológica al uso de insulina en Venezuela

Respecto al autor

Juan Pablo González Rivas. Médico internista, Director, Clínica de Estudios Cardiometabólicos Los Andes, Mérida, Venezuela.



Respecto al artículo

En Venezuela, un tercio de los sujetos evaluados con diabetes mellitus tipo 2 libres de insulina no están dispuestos a usarla si su médico se la prescribe. Este fenómeno, denominado resistencia psicológica al uso de insulina, está relacionado con la presencia de creencias negativas hacia la insulina.

El autor pregunta

La diabetes tipo 2 se caracteriza por un estado de resistencia periférica a la insulina y deterioro progresivo en su secreción. La mayoría de los pacientes requerirán, a lo largo de su vida, utilizar tratamiento con insulina.

¿Cuáles son los factores que explican la resistencia psicológica a la terapia con insulina en los pacientes con diabetes tipo 2?

- A** Las creencias negativas del enfermo en relación con el tratamiento.
- B** La sensación de fracaso personal del enfermo.
- C** El miedo a las inyecciones.
- D** El escaso nivel educativo.
- E** Todos los factores mencionados.

Corrobore su respuesta: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/157480

Palabras clave

diabetes tipo 2, resistencia psicológica a la insulina

Key words

type 2 diabetes, psychological insulin resistance

Lista de abreviaturas y siglas

DBT2, diabetes mellitus tipo 2; RPI, resistencia psicológica al uso de insulina

Cómo citar *How to cite*

González Rivas JP, Paoli M, García Santiago R, Avendaño MV, Lobo M. La resistencia psicológica al uso de insulina en Venezuela. *Salud i Ciencia* 22(8):781-5, Dic-Mar 2018. *González Rivas JP, Paoli M, García Santiago R, Avendaño MV, Lobo M. Psychological resistance to the use of insulin in Venezuela. Salud i Ciencia* 22(8):781-5, Dic-Mar 2018.

Orientación

Clínica, Epidemiología, Tratamiento

Conexiones temáticas

Diabetología, Administración Hospitalaria, Atención Primaria, Educación Médica, Endocrinología y Metabolismo, Medicina Familiar, Medicina Interna, Salud Pública

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 160 000 documentos publicados en 4000 fuentes estratégicas**, cifras éstas en constante crecimiento.

Conceptos categóricos

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es una alteración genética rara de depósito lisosomal ligada al X. Se produce por mutaciones en el gen *GLA* que codifica a la enzima alfa galactosidasa A (alfa-GalA) y como consecuencia hay acumulación en diversos órganos y tejidos de glucolípidos como globotriaosilceramida (GL-3). Entre los síntomas debidos a la acumulación de GL-3 se encuentran el dolor neuropático, la insuficiencia renal, la enfermedad cardiovascular y el accidente cerebrovascular [*Molecular Genetics and Metabolism* 109(1):86-92].

Gastrostomía endoscópica

La gastrostomía endoscópica percutánea es una técnica endoscópica, descrita por primera vez en 1980, que permite la colocación de una sonda flexible para crear una comunicación temporal o permanente entre la pared abdominal y la cavidad gástrica, lo cual asegura el pasaje directo de los alimentos al tracto digestivo del paciente [*Revista Española de Enfermedades Digestivas* 106(8):529-539].

Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad ósea crónica caracterizada por disminución de la densidad ósea y alteraciones de la microarquitectura ósea, lo que conduce a fragilidad y riesgo de fracturas. La fractura vertebral es la más frecuente y su prevalencia aumenta con la edad; se asocia con complicaciones como dolor de espalda, limitaciones funcionales y cifosis [*Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 19(4):483-490].

Agotamiento emocional

El agotamiento emocional es un estado crónico de fatiga física y emocional. Su prevalencia entre los médicos generalistas varía entre el 15% y 68% y se asocia con la edad, la experiencia laboral, la especialidad, el miedo a cometer errores clínicos y el aislamiento. Puede tener un impacto negativo sobre la permanencia de los médicos generalistas en su trabajo y en la calidad de atención a los pacientes [*Scandinavian Journal of Primary Health Care* 33(3):178-183].

Neumonía y respirador

La neumonía asociada con el respirador es la infección hospitalaria relacionada con dispositivos médicos observada con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y constituye una carga importante para los sistemas de salud. Además de ocasionar una morbilidad sustancial, duplica la tasa de mortalidad, y prolonga los días de requerimiento del respirador y de internación, con el consiguiente aumento de los costos [*American Journal of Infection Control* 38(5):271-276].

Tumores esofágicos del estroma

Los tumores esofágicos del estroma gastrointestinal son muy raros, en comparación con los tumores del estroma, gástricos y del intestino delgado. El diagnóstico se confirma mediante el análisis inmunohistoquímico (expresión de CD117 [*c-kit*]). El tratamiento quirúrgico sigue siendo la terapia de elección [*World Journal of Gastroenterology* 21(18):5630-5634].

Ahorro en la implementación de tomografía de coherencia óptica para las terapias antiangiogénicas

American Journal of Ophthalmology 185:115-122, Ene 2018

Portland, EE.UU.

La implementación de protocolos terapéuticos personalizados con terapias biológicas dirigidas al factor de crecimiento endotelial vascular para la degeneración macular relacionada con la edad neovascular (DMEN) guiados por tomografía de coherencia óptica (OCT, por su sigla en inglés), posibilitó ahorros tanto para los pacientes como para el sistema de salud, que pueden permitir la inversión en investigación.

Las terapias biológicas dirigidas al factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF), si bien costosas, son eficaces para el tratamiento de la DMEN. En este trastorno, que puede llevar a la ceguera, se observa un crecimiento anormal de los vasos sanguíneos y fuga de líquido dentro de la mácula, la parte central de la retina responsable de la agudeza visual. Hay 2 agentes anti-VEGF aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la DMEN, el ranibizumab y el aflibercept, que se inyectan directamente en el ojo. Sin bien son eficaces, su costo es muy alto, del orden de \$2000 por dosis. El bevacizumab, es más económico (\$70 por dosis) y, si bien es el agente más frecuentemente indicado en la DMEN, no está aprobado por la FDA para este trastorno. Es corriente entre los oftalmólogos la utilización de OCT para implementar de modo más eficiente estos tratamientos onerosos. Esta técnica de diagnóstico por imágenes, no invasiva, es la más frecuentemente utilizada en el diagnóstico y la monitorización de afecciones tales como el glaucoma, el edema macular diabético y la DMEN, ya que permite la obtención de imágenes tridimensionales, con una resolución de micrones de la retina y la coroides. La implementación de la OCT de rutina en la práctica clínica permite personalizar el tratamiento con anti-VEGF sobre la base de la detección o ausencia de un aumento en el líquido macular, en lugar de aplicar el esquema terapéutico de dosis fijas, aprobado por la FDA. El tratamiento personalizado se divide en 2 fases, una de inducción que requiere inyecciones mensuales hasta la reabsorción del líquido macular excesivo por generalmente 2 a 3 meses, y otra de mantenimiento en la cual la frecuencia de las inyecciones puede reducirse según los hallazgos en la OCT (ausencia de reacumulación del líquido macular). La implementación de estos protocolos de tratamiento personalizados puede reducir los costos para el paciente y el sistema de salud. En este artículo publicado en 2017, los autores se propusieron evaluar el ahorro en los costos tanto por los pacientes como por el sistema Medicare estadounidense, con la utilización de protocolos de tratamiento personalizados guiados

por OCT para la DMEN en comparación con el esquema de tratamiento de dosis fijas propuesto por la FDA. El diseño de la investigación fue de una cohorte de observación. Entre 2008 y 2015, el gobierno de los EE.UU. y los pacientes con DMEN ahorraron 9 mil millones de dólares y 2 mil millones de dólares, respectivamente, con la implementación de la OCT para orientar el tratamiento personalizado con agentes anti-VEGF. Los 2.2 mil millones de dólares de ahorro para los pacientes representan haber evitado 17.7 millones de inyecciones de los agentes anti-VEGF. Los 9 mil millones de dólares representan un retorno de 21 veces para el gobierno, que puede utilizarse para inversión en tecnología mediante becas de los *National Institutes of Health* y la *National Science Foundation*. Los resultados indicaron que el uso de tecnología innovadora como la OCT puede reducir significativamente los costos relacionados con la salud y mejorar la atención de los pacientes. La implementación de protocolos terapéuticos personalizados con agentes anti-VEGF guiados por OCT posibilitó la utilización de significativamente menos inyecciones de este tipo de terapia biológica, en comparación con los esquemas de dosis fijas aprobados por la FDA, lo que permitió el ahorro tanto para los pacientes como para el sistema de salud. En el caso de los pacientes, el beneficio no fue solamente económico sino también en la carga de la enfermedad, al reducir las inyecciones oculares. El ahorro de 9 mil millones de dólares para el gobierno de los EE.UU., posibilita su utilización en investigación, con un retorno en 21 veces para el gobierno.

 + Información adicional en www.siic.salud.com/dato/insiic.php/157072

Actividad física y diabetes: mejoras a partir de cambios en el estilo de vida

Diabetes Care 40(11):1444-1452, Nov 2017

Roma, Italia

La relación inversa entre la actividad física (AF) y los factores cardiovasculares de riesgo, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas ya se ha demostrado. Se comprobó que a mayor sedentarismo aumenta el riesgo metabólico, independientemente del tiempo que se invierte en la realización de AF moderada o intensa (AFMI), en tanto que la disminución del tiempo de sedentarismo se asocia con una mejora del perfil metabólico, independientemente de la inactividad y la AF realizada. Al respecto, las asociaciones de diabetes sugieren que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) realicen no menos de 150 minutos semanales de AF aeróbica y no menos de 3 sesiones semanales de AF de resistencia; también, recomiendan el incremento de la AF recreativa para disminuir el sedentarismo. En general, estos pacientes no cumplen las

* 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

“Nuestro compromiso
con la vida”

División
Infectología

Zuletel

Efavirenz 600mg

Lamivudina Microsules

Lamivudina 150mg

Lamivudina Microsules

Lamivudina 300mg

Stavudina Microsules

Stavudina 40mg

Stavudina Microsules

Stavudina 30mg

Panka

Abacavir 300mg

Nuevo producto:

Vidara

Tenofovir 300mg


MICROSULES ARGENTINA

Av. Cerviño 4407 piso 9º (1425AHB) - C.A.B.A.
Tel.: (54-11) 5787-1555 Líneas Rotativas
www.microsules.com.ar


**COMPROMISO
MICROSULES
ARGENTINA
EN SIDA**

recomendaciones, en parte, debido a la falta de estrategias eficaces para la promoción de la AF.

El objetivo del estudio IDES_2 consiste en conocer la eficacia de una estrategia sobre el comportamiento para aumentar la AF diaria y la reducción del sedentarismo en pacientes con DBT2, en comparación con sujetos que reciben el cuidado estándar. Este trabajo informa los resultados a corto plazo (4 meses) del estudio IDES_2.

El IDES_2 es un ensayo clínico de diseño abierto, paralelo, aleatorizado y controlado. Los criterios de inclusión abarcaron la DBT2 de al menos un año de duración, la edad entre 40 y 80 años, un valor de índice de masa corporal (IMC) entre 27 y 40 kg/m², inactividad física y estilo de vida sedentario. Se implementó una estrategia con médicos diabéticos y especialistas en AF. Los pacientes incorporados fueron aleatorizados, en una proporción 1:1, para recibir indicaciones teórico prácticas sobre la AF y el cuidado estándar (grupo de intervención) o solo el cuidado estándar (grupo control). Los participantes fueron divididos de acuerdo con la edad (mayores o menores de 65 años) y el tipo de tratamiento hipoglucemiante recibido (insulina o no).

El cuidado estándar consistió en metas específicas para la glucemia, los lípidos y la presión arterial, con dieta y tratamiento farmacológico siempre que fueran necesarios. La intervención consistió en una sesión de asesoramiento teórico con fijación de objetivos y la evaluación del comportamiento, además de sesiones de AF de 30 minutos de ejercicio aeróbico, 30 minutos de ejercicio de resistencia y 15 minutos de estiramiento y relajación. El objetivo de este programa fue provocar un cambio en el comportamiento, para disminuir el sedentarismo, sustituirlo por AF leve y aumentar progresivamente el tiempo de AFMI.

El criterio principal de evaluación del estudio fue el efecto de la intervención sobre el estilo de vida de los pacientes, verificado por el aumento en la AF ligera y la AFMI y la disminución del sedentarismo. Los criterios secundarios de valoración fueron la eficacia de la intervención en la AF, la modificación de los factores cardiovasculares de riesgo, los trastornos musculares y óseos, el bienestar/la depresión y la calidad de vida relacionada con la salud.

Se realizó la prueba de *chi* al cuadrado para las variables categóricas y el test de Student para las variables continuas. Además, se efectuaron análisis de correlación bivariada para conocer los cambios en la AF y los factores de riesgo.

Fueron evaluados 449 pacientes. Aquellos que formaron parte del grupo de intervención participaron en las sesiones de indicaciones teórico prácticas y de AF, en general, con una asistencia del 94.4%. El sedentarismo y la AF se evaluaron al principio del estudio y al cuarto mes mediante el uso de un acelerómetro. También se analizaron los factores de riesgo cardiovascular.

Ambos grupos de estudio tuvieron características clínicas similares y en todos los participantes se observó el aumento significativo de la AF leve y la AFMI, con un descenso, también significativo, del sedentarismo. Sin embargo, en el grupo de intervención, el aumento fue mayor en comparación con el grupo control: en el grupo de intervención, el aumento de la AF leve fue

2 veces mayor y el descenso del sedentarismo y el incremento de la AFMI fue 6 veces mayor. Además, los efectos fueron más marcados en los sujetos menores de 65 años y en los varones respecto de las mujeres.

El grupo de intervención tuvo reducciones mayores en el valor de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en comparación con el grupo control. El resto de los factores de riesgo cardiovascular no varió de forma significativa desde el comienzo del estudio hasta el cuarto mes. El tamaño del efecto para la AF ligera, la AFMI, el sedentarismo y la HbA_{1c} fueron de 0.33, 1.95, 0.47 y 0.18, respectivamente. No hubo variaciones en el tratamiento farmacológico ni en la dieta en los dos grupos durante el transcurso del estudio.

Las variaciones desde el inicio del estudio hasta el cuarto mes, para la HbA_{1c}, la glucemia en ayunas, el índice de resistencia a la insulina, el peso corporal, el IMC, la circunferencia de la cintura, la grasa corporal, el riesgo de mortalidad y el riesgo no fatal de enfermedad coronaria a los 10 años (evaluado con el *UK Prospective Diabetes Study* [UKPDS]), excepto para la proteína C-reactiva de alta sensibilidad y la tasa estimada de filtrado glomerular, aumentaron acorde con el tercil de cambio en AF ligera, AFMI y sedentarismo durante el período estudiado. En concreto, el aumento en la AF ligera > 0.92 horas/día, el incremento en la AFMI > 7.33 minutos/día y la disminución del sedentarismo > 1.05 horas/día se asociaron con un descenso de 1% aproximadamente de la HbA_{1c}, la disminución de 0.6 a 0.8 mmol/l de la glucemia en ayunas y un puntaje de riesgo de 2 puntos de enfermedad coronaria (según el puntaje del UKPDS).

Este estudio demostró que una estrategia de intervención sobre el comportamiento, que consistió en indicaciones teórico prácticas, fue eficaz a corto plazo para aumentar significativamente la AF ligera y la AFMI, además de disminuir el sedentarismo, en pacientes con DBT2, físicamente inactivos. En el grupo de intervención, el tiempo empleado en la AF ligera aumentó una hora y el utilizado para la AFMI se duplicó, en tanto que el sedentarismo disminuyó una hora. Estos resultados mostraron el efecto significativo de la intervención en el comportamiento sedentario y la AF de los pacientes.

Por un lado, los resultados obtenidos en este estudio concuerdan con observaciones previas que señalaron que las intervenciones que se enfocan en la mejora de la AF son más eficaces sobre el perfil metabólico que aquellas que apuntan a múltiples propósitos. Por otro lado, los datos de sedentarismo contrastan con lo informado en trabajos previos, que indicaban que las intervenciones que apuntan a disminuir el sedentarismo solamente son más eficaces que aquellas que se dirigen a aumentar la AF. Sin embargo, la calidad de estos estudios fue reducida y las intervenciones empleadas en la reducción del sedentarismo fueron heterogéneas. Además, el enfoque único sobre la AFMI parece no mejorar el sedentarismo e, incluso, puede generar mecanismos compensatorios.

La fortaleza de este estudio residió en la aplicación de una estrategia con técnicas de cambio de comportamiento con base teórica, el entre-

namiento específico de los profesionales que participaron, el gran tamaño de la muestra y la medición objetiva de la AF mediante un acelerómetro. Las limitaciones potenciales fueron la factibilidad de la implementación de esta rutina en la práctica clínica diaria y a largo plazo. Este punto se medirá en el transcurso del estudio.

En conclusión, la estrategia de intervención en el comportamiento fue eficaz porque mejoró de manera objetiva la AF ligera, la AFMI y el sedentarismo en pacientes sedentarios con DBT2. Se observaron mejoras significativas en el control de la glucemia y la adiposidad. Este enfoque parece representar una estrategia factible, segura y aceptable para la reducción del riesgo cardiometabólico, siempre que los cambios se mantengan a largo plazo.

 + Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/157085

Riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad

Heart 104(2):119-126, Ene 2018

Barcelona, España

En los pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad (EIMI), la acción combinada de diversas alteraciones metabólicas, producidas por el cuadro clínico o por el tratamiento, determina un aumento en la propensión a sufrir afecciones cardiovasculares. Es fundamental controlar esas alteraciones para evitar el agravamiento del cuadro inflamatorio y la aparición de enfermedades cardiovasculares (ECV) en los pacientes con diferentes EIMI, como espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR). Para ello, en una instancia previa, es necesario estudiar la relación entre las EIMI y las ECV en el contexto de la incidencia creciente de estas últimas, ya que conllevan una mortalidad elevada. Cabe recordar que las afecciones cardiovasculares son provocadas por la aterosclerosis, un proceso inflamatorio degenerativo que evoluciona de manera gradual.

El objetivo del presente trabajo fue determinar si la presencia de las diferentes clases de EIMI: espondilopatías, EII, trastornos sistémicos del tejido conjuntivo, poliartropatías inflamatorias, LES o AR, aumentaba la tasa de mortalidad y la propensión a presentar enfermedad coronaria (EC), ECV o accidente cerebrovascular (ACV).

La población en estudio comprendió a pacientes de 35 a 85 años que presentaban LES, AR o una EIMI perteneciente a las siguientes clases: espondilopatías, poliartropatías inflamatorias, trastornos sistémicos del tejido conjuntivo o EII, diagnosticados de acuerdo con el criterio de la *International Classification of Diseases, 10th Edition* (ICD-10). Las historias clínicas de estos pacientes se obtuvieron de la base de registros médicos *The System for the Development of Research in Primary Care* (SIDIAP). Asimismo, se evaluaron individuos en tratamiento contra AR, LES o EII que no se encontraban en el registro. En el presente análisis no participaron

Baliarda pone a su disposición una
nueva plataforma web
para Profesionales de la Salud



Calendario de Congresos Nacionales e Internacionales

Videos de disertaciones de Especialistas

Bibliografías

Publicaciones Nacionales e Internacionales de distribución exclusiva

Opiniones de Expertos

WWW.BALIARDA.COM.AR/PROFESIONALES



Baliarda
Vida con salud

Conceptos categóricos

Deficiencia de vitamina D en niños

En la población pediátrica es frecuente la deficiencia de vitamina D. En los estudios de cohorte realizados en Arabia Saudita se halló una prevalencia elevada de deficiencia, del orden del 21.9% al 81%, entre los niños y las adolescentes mujeres, respectivamente. En la población pediátrica es importante el logro de concentraciones séricas adecuadas de vitamina D, por la alta tasa de desarrollo óseo en etapas tempranas de la vida y, además, por su papel en la inmunidad innata y la probable protección contra enfermedades autoinmunes [*Italian Journal of Pediatrics* 42(105):1-8].

Enfermedad de Alzheimer

El tratamiento combinado con citicolina y un inhibidor de la acetilcolinesterasa puede prolongar o potenciar los beneficios de las terapias colinérgicas en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Es decir, se demostró la utilidad de combinar los efectos protectores y regenerativos de la citicolina a nivel neuronal con los efectos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en estos pacientes [*Journal of Alzheimer's Disease (JAD)* 56(2):557-565].

Hipoglucemia

Los factores de riesgo para hipoglucemia comprenden ACH, exposición previa a hipoglucemia grave, edad avanzada, aumento de la duración de la diabetes, control glucémico estricto, sueño y péptido C negativo. Las causas de hipoglucemia pueden ser excesivas dosis de insulina, carbohidratos exógenos inadecuados, aumento del consumo de glucosa asociado con el ejercicio, disminución de la síntesis de glucosa luego del consumo de alcohol, aumento de la sensibilidad a la insulina (en la noche, luego de la pérdida de peso) y reducción de la depuración de insulina (insuficiencia renal) [*Primary Care Diabetes* 3131-139].

Modelo de atención y familia

Cada vez más, especialmente en los últimos 30 años se recomienda la presencia familiar durante las maniobras de reanimación y los procedimientos invasivos en pediatría. Esta propuesta está avalada por diversas sociedades de enfermería y médicas estadounidenses como parte de la atención centrada en la familia. Hay pruebas que indican que los beneficios emocionales de la presencia familiar durante los procedimientos invasivos superan a los obstáculos y que las familias tienen derecho a estar presentes [*Jama Pediatrics* 170(3):1-8].

HDL y diabetes

De acuerdo con los datos disponibles, la lipoproteína de alta densidad (HDL) se asocia con una disminución del riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), aunque la información disponible al respecto es heterogénea. La variabilidad de los resultados podría deberse a las diferencias de actividad biológica que existen entre las subclases grande (HDL2) y pequeña (HDL3) de la HDL. De hecho, en un estudio se informó que la asociación inversa entre la HDL y la DBT2 es mayor para la HDL2 en comparación con la HDL3. Es decir, tanto el nivel circulante como el tamaño de las partículas de HDL se asocian con la aparición de diabetes [*Diabetes Research and Clinical Practice* 127:123-131].

los individuos sometidos a intervenciones de revascularización coronaria, o con antecedentes de ACV, ataque isquémico transitorio, angina de pecho, claudicación intermitente o infarto de miocardio (IM).

Se procedió a evaluar la mortalidad por todas las causas y la incidencia de ACV, ECV (episodios de ACV o EC) y EC (episodios de IM o angina de pecho) en un período de 6 años. Asimismo, se registraron las condiciones que aumentaban la propensión a presentar afecciones cardiovasculares (hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes mellitus y consumo de cigarrillos) y a experimentar EC por medio de la función de Framingham-REGICOR adaptada a la población española (individuos de 35 a 74 años).

Se establecieron las características demográficas (sexo y edad), físicas (peso y altura) y clínicas (glucemia, colesterol asociado con lipoproteínas de baja y de alta densidad, triglicéridos, presión arterial diastólica y sistólica). Los pacientes evaluados recibían antiinflamatorios como AINE (antiinflamatorios no esteroideos), glucocorticoides, antihipertensivos, reductores de lípidos o medicamentos biológicos. Así, se registró la utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) o la aplicación de otros tratamientos.

En el análisis estadístico se utilizaron los métodos de Kaplan-Meier y de Bonferroni ($p < 0.002$ [significación estadística]) y el modelo de regresión de Cox (*hazard ratio* [HR] e intervalo de confianza [IC] del 95%).

De acuerdo con los pacientes evaluados ($n = 991\ 546$), los que presentaban trastornos sistémicos del tejido conjuntivo (0.5%) registraron mayor incidencia de EC (15.6%), que fue superior a la determinada para la ECV (13.4%) y el ACV (9.1%). Mediante la aplicación de análisis multivariados se determinó que dichos trastornos aumentaban la propensión a experimentar afecciones cardiovasculares y coronarias (HR de EC = 1.37; 1.15 a 1.65), a excepción del LES (afectó al 0.07% de los individuos), condición comprendida en estos trastornos.

Si bien la AR (prevalencia del 0.6%) se asoció con un aumento en la incidencia de ACV (16.5%), EC (14.4%) y ECV (15.7%), al igual que los trastornos sistémicos del tejido conjuntivo, la presencia de esa enfermedad incrementaba significativamente la propensión a presentar un ACV (HR = 1.33 [1.11 a 1.60]). Se registró una incidencia significativa de ACV (18.7%) y ECV (10.7%) en los pacientes con EII (1%) y, en particular, la presencia de este cuadro se relacionó con un aumento marcado en la propensión a sufrir un ACV (HR = 1.23 [1.06 a 1.43]).

Los diferentes grupos de pacientes con EIMI, a excepción de aquellos con espondilopatías (0.2%), presentaron una mayor mortalidad por todas las causas, lo que se evidenció en la correlación de la incidencia de EII o LES con un incremento de la mortalidad, en forma respectiva: HR = 1.64 (1.51 a 1.76) y HR = 1.50 (1.03 a 2.18). En el caso particular de los pacientes con poliartropatías inflamatorias (2.3%), se registró un aumento en la propensión a sufrir un ACV (HR = 1.09 [0.99 a 1.19]), pero el riesgo fue de menor sig-

nificación respecto del observado en las demás EIMI consideradas. Los pacientes con espondilopatías y LES presentaron un período de mayor duración en ausencia de enfermedades cerebrovasculares, EC y ECV, en comparación con el registrado en los individuos con otras EIMI, en los cuales se determinó la incidencia de estas afecciones, en intervalos de aparición de la enfermedad inflamatoria de menor extensión (control: población sin EIMI). En concordancia, se registró una menor supervivencia en estos pacientes.

De la población analizada (edad promedio 53 años), 47.1% fueron varones. Los factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes con EIMI incluyeron dislipidemia, diabetes, hipertensión y edad (los individuos con EIMI se encontraban en franjas de mayor edad). Asimismo, en el tratamiento farmacológico de dichos pacientes se determinó el predominio de la utilización de aspirina, estatinas y FARME.

De acuerdo con los resultados, los individuos con EIMI fueron más propensos a experimentar ECV y a presentar mayor mortalidad por todas las causas. El incremento de la mortalidad fue independiente del tratamiento farmacológico utilizado, la edad o la probabilidad de presentar una afección cardiovascular (es posible que otros factores no considerados incidan en este aumento). Por otra parte, los individuos con EII o AR fueron más proclives a sufrir un ACV y los pacientes con trastornos sistémicos del tejido conjuntivo presentaron un aumento de la propensión a experimentar EC. Coincidiendo con las observaciones efectuadas en este trabajo, los estudios previos determinaron que en los pacientes con diversas EIMI, como trastornos sistémicos del tejido conjuntivo, EII o poliartropatías inflamatorias, se registraba mayor frecuencia de EC o ACV. En el caso particular de la AR, Lanzzeri y colaboradores postularon que el aumento en la propensión a presentar taquiarritmias determina una mayor probabilidad de experimentar afecciones cardiovasculares y esto incide en el incremento de la mortalidad. En cambio, la presencia de espondilopatía o LES no se relacionó con un aumento de EC, ECV o ACV. Sin embargo, la incidencia de LES aumentó el riesgo de mortalidad por todas las causas. Si bien en el presente estudio las diferentes variables susceptibles de introducir sesgo en los resultados fueron controladas (uso de estatinas, antihipertensivos o FARME), es necesario considerar los factores que afectan de manera particular a cada EIMI, su gravedad y el período de evolución de las afecciones cardiovasculares después de la detección de la enfermedad inflamatoria. Esta información permitirá evitar, de manera eficaz, la aparición de cuadros cardiovasculares en los pacientes con EIMI.

En un período de 6 años, los pacientes con EIMI, a excepción de aquellos con espondilopatías, presentaron mayor mortalidad por todas las causas, junto con un aumento en la propensión a experimentar ECV, EC y ACV (más significativo en los trastornos sistémicos del tejido conjuntivo y AR). Además, la presencia de EII incrementó la propensión a presentar un ACV.



T3



Montpellier
Liotironina Sódica


el complemento ideal

Presentación

Envase conteniendo 30 comprimidos ranurados de 20 mcg.

VALE+
SALUD



 **Montpellier**

TRADICIÓN Y FUTURO EN LA TERAPÉUTICA ARGENTINA

www.montpellier.com.ar

Remita su carta a expertos.siic@siicsalud.com. El estilo de redacción puede consultarse en www.siicsalud.com/instrucciones_sic_web.php

Plaguicidas y la salud humana

Sr. Editor:



El empleo continuo de plaguicidas generó una profunda crisis en la agricultura, dificultando la preservación de los ecosistemas y recursos naturales, además de afectar la salud de las comunidades rurales

y urbanas. En las últimas décadas, la búsqueda de la productividad a corto plazo por encima de la sustentabilidad ecológica ha generado una importante contaminación mundial. La contaminación ambiental por plaguicidas está dada fundamentalmente por aplicaciones directas en los cultivos agrícolas, lavado inadecuado de tanques contenedores, filtraciones en los depósitos de almacenamiento y residuos descargados y dispuestos en el suelo, derrames accidentales, uso inadecuado por parte de la población y desconocimiento, el desconocimiento de los efectos adversos que provocan en la salud. De esta manera, los restos de plaguicidas son dispersados en el ambiente, convirtiéndose en contaminantes para los sistemas biótico y abiótico, lo que representa un peligro para la salud pública. Los medios ambientales contaminados por plaguicidas son el punto de contacto entre los seres humanos y estas sustancias. En la actualidad existe un nuevo enfoque sobre el ecosistema para la salud humana, en el que el hombre y su salud no son independientes, sino que están dentro del ecosistema. Por lo que se insiste en el crecimiento de cultivos sanos, que trastornen lo menos posible los ecosistemas agrícolas, promoviendo mecanismos naturales de control de plagas. Como se sabe, los plaguicidas son compuestos químicos que han aportado beneficios al ser humano a través de los tiempos, usados básicamente para el control de plagas en la agricultura, y en la actualidad, aún son prioritarios en áreas específicas. No obstante, existe suficiente evidencia de los riesgos que produce el uso excesivo e indiscriminado de los plaguicidas para la salud y el ambiente, riesgos que, además, interfieren con la sostenibilidad de los sistemas agrícolas, por lo que corresponde políticamente a los gobiernos, determinar su uso racional, estimulando la aplicación de medidas mitigantes ante los efectos causados en la salud y el medio ambiente para encontrar alternativas para su control.

Las presiones para proporcionar alimento a bajo costo, en terrenos cada vez más degradados a medida que se despoja a la tierra de nutrientes, son cada vez mayores. La dependencia de insumos externos –fertilizantes y plaguicidas– continúa siendo la solución a corto plazo en los grandes

sistemas de agricultura intensiva. Con el tiempo, muchas de estas sustancias químicas se han propagado hasta el extremo en nuestro entorno, como resultado de su uso generalizado reiterado y, en algunos casos, su persistencia medioambiental. Algunas tardan muchísimo tiempo en degradarse. Como consecuencia, las investigaciones de los efectos de los plaguicidas han aumentado, así como la comprensión científica de las consecuencias del uso de plaguicidas en la salud humana. Aun así, comprobar que la exposición a un plaguicida en particular provoca una enfermedad u otro efecto en la salud supone un reto considerable. No existe población totalmente libre de exposición a plaguicidas. Además, la mayor parte de la población está expuesta continuamente a numerosos químicos, no solo plaguicidas, a través de diferentes vías de exposición.

De todo lo previamente señalado, y a partir de los resultados de la investigación analizada en el informe *Los plaguicidas en las zonas de cultivo y las repercusiones en la salud humana*,¹ surge la necesidad de efectuar recomendaciones urgentes y precisas a esta población afectada y en riesgo, mediante una intervención educativa. El objetivo sería brindar alternativas al empleo de plaguicidas, la principal de las cuales sería el empleo de productos y sistemas naturales (manejo agroecológico), los que podrían sustituir o ser opciones alternativas al control químico; aunque no sean 100% efectivas, algunas plantas resisten las plagas a modo de repelentes naturales (control biológico).

Actualmente existe la tendencia de retornar a las fórmulas orgánicas y naturales para controlar y eliminar de manera eficaz determinadas plagas. El único enfoque seguro para reducir la exposición a los plaguicidas tóxicos es avanzar hacia una forma de producir alimentos más sostenibles a largo plazo.

Modificar fundamentalmente el enfoque agrícola, lo que implica un cambio de paradigma, dejando la agricultura industrial que depende en gran medida de productos químicos, para pasar a la total implementación de la agricultura ecológica como único medio para alimentar a la población protegiendo los ecosistemas. La agricultura ecológica es un enfoque moderno y eficaz de cultivo, que no depende de sustancias químicas tóxicas y proporciona alimentos seguros y saludables.

Myriam L. Medina

Doctora, Docente investigadora, Profesora, Universidad Nacional del Nordeste; Jefa, Unidad de Investigación, Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castellán, Resistencia, Argentina

1 Salud i Ciencia 22(6):569-72, Ago-Sep 2017.

Carta abierta del Comité de Bioética de la Sociedad Mexicana de Pediatría



El atropello a los derechos humanos se ha convertido en una constante; todos los días observamos los crueles y flagrantes abusos contra mujeres, migrantes,

periodistas, estudiantes, el ambiente, y contra los niños del mundo, que siempre son víctimas colaterales; esos infantes a quienes debemos proteger como una obligación primera.

Desde hace años, el Oriente Medio ha sido escenario de una violencia inusitada, y desde 2014, Siria, un país hermoso y de gran progreso, ha sido arrasado por la incapacidad de los gobernantes y políticos, propios y de otros países.

Albert Camus decía: *“No hay nada peor que el sufrimiento de un niño...”*, y hemos visto cómo, desde 2014, han muerto o han quedado lisiados niños sirios que nada tienen que ver con los conflictos de los adultos.

No podemos seguir siendo solo espectadores impasibles, mientras los niños son violentados y sujetos a las peores atrocidades; tiene que haber un ¡YA BASTA!, que asegure la libertad, la seguridad y el desarrollo de la infancia.

Por ello, el Comité de Bioética de la Sociedad Mexicana de Pediatría, una de las más antiguas sociedades pediátricas del mundo, se pronuncia enérgicamente contra toda forma de abuso infantil y exige que pare esta ola de violencia en todas sus formas, y más cuando se manifiesta de manera tan indiscriminada que implica una forma de morir tan despiadada y de tan alto grado de sufrimiento, en donde se destaca la ausencia de los más básicos principios de humanismo.

Por ello exhorta e insta a los mandatarios involucrados a actuar con la razón y tolerancia, en busca del bien común en lugar de luchar por el poder, el control y el dinero sin importar la vida humana.

Es necesario que sobre la base de la razón, el diálogo y la tolerancia se logren la paz y la armonía.

A través de los tiempos ha habido demasiados ejemplos de máxima degradación humana, no permitamos más atrocidades y convoquemos al mundo por la paz y el respeto a la vida.

Comité de Bioética de la Sociedad Mexicana de Pediatría

Dr. Guillermo Wakida Kusunoki, presidente A.C.
Dr. Remigio Antonio Véliz Pintos, coordinador.
Dr. Armando Garduño Espinoza, vocal.
Dra. Cristina Caballero de Akaki, vocal.
Dra. Martha Tarasco Michel, vocal.
Dr. Jose Marcos Félix, vocal.

NUEVO

Naproxen[®]

Naproxeno 750 | AP
ACCIÓN PROLONGADA

ACCIÓN PROLONGADA CONTRA EL DOLOR.

ESPECIALMENTE INDICADO EN:

• **Enfermedades Reumáticas:**

Artritis Reumatoidea, Artritis Reumatoidea Juvenil, Osteoartritis (Artritis Degenerativa), Espondilitis Anquilosante, Gota Aguda.

• **Indicaciones Periarticulares y Musculoesqueléticas:**

Bursitis, Tendinitis, Sinovitis, Tenosinovitis, Lumbago.

• **Cirugía y Traumatología:**

Esguinces, Torceduras, Manipulaciones Ortopédicas, Extracciones Dentales, Cirugía.

Naprox 750 AP es un producto comercializado por Laboratorios Andrómaco S.A.I.C.I.

www.naproxcontraeldolor.com.ar

Servicio de Atención al Profesional:
0800 333 0033 - info@andromaco.com.ar
www.andromaco.com

 Andrómaco

90 aniversario

Sistema SIIC de Edición Asistida (SSEA)

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) creó y desarrolló el Sistema SIIC de Edición Asistida (SSEA) con el objetivo de facilitar la publicación de artículos científicos en colecciones periódicas de calidad. La utilización del SSEA es únicamente autorizada a los autores que presentan artículos para su evaluación y posterior publicación. Estos autores acceden a SSEA mediante la dirección de correo electrónico del autor, el número de ICE provisto en la carta de invitación y una clave de ingreso creada por el autor la primera vez que accede.

Solicitud de presentación

Los autores interesados en presentar un artículo para su evaluación y posterior edición en las publicaciones de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) deberán acceder a

www.siic.com/presentacionpreliminar.php donde completarán un formulario llamado **Presentación Preliminar**.

Inmediatamente luego de completar y enviar el formulario recibirán una **Carta de Invitación**.

Proceso de la edición**Proceso 1 – Aceptación de la invitación**

El autor acepta la invitación para presentar un artículo sobre el tema de su interés. Este proceso de una sola etapa solicita unos pocos datos profesionales y otros relacionados con el artículo que el autor se compromete concluir en una fecha determinada.

Estos datos permitirán difundir anticipadamente el trabajo y su probable fecha de publicación. Se le aclara al autor que ello ocurrirá al obtener su aprobación.

Proceso 2- Remisión del artículo

Los autores remitirán sus artículos en línea en www.siic.info/ssea

Proceso de Remisión Usted ha ingresado al **Proceso de Remisión** de su artículo.

Importante: Usted puede completar este formulario en una vez o guardarlo y completarlo en etapas durante 7 días contados desde la fecha en que concluyó la Etapa 1. En ese lapso puede corregir los campos que considere necesario.

Recomendamos **Guardar** la información de cada paso para evitar reescribirla en caso de interrupciones involuntarias o previstas.

Si desea realizar consultas o solicitar ayuda hágalo mediante Mensajes a SIIC (www.siic.com/main/sugerencia.php).

Etapa 1 – Identificación

1A. Al entrar al sistema por primera vez escribirá su Nombre de Usuario (dirección de correo electrónico del autor) y su Número de Referencia ICE que figura en la invitación recibida como columnista experto. Luego pulse el botón **"Acceso a SSEA"**. Si no posee un Número de Referencia ICE, contáctese con Mensajes a SIIC.

La siguiente pantalla contiene la Introducción al Sistema SSEA y sus pasos. Léala atentamente. Luego pulse **"Ingreso"** Escriba sus datos y siga las sencillas indicaciones del sistema y de estas Instrucciones.

1B. El autor designará a la persona que asumirá el seguimiento del proceso. Esta persona, Responsable del Proceso

(RP), garantizará la comunicación con SIIC y viceversa, centralizará el vínculo con los eventuales coautores y facilitará la fluidez del vínculo con los supervisores que iniciarán su labor al concluirse la Remisión del Artículo. Durante los procesos Remisión del Artículo y Evaluación del Artículo, el/la RP se relacionará con el Coordinador Editorial de SIIC y con los supervisores que corresponda según el tema en análisis: normas de edición, científico, inglés biomédico, estilo literario, imágenes, informática y referatos externos. Aconsejamos mantener el/la RP mientras el artículo se encuentre en evaluación.

La tarea editorial culmina con la publicación del artículo aprobado o cuando se notifica al autor su desaprobación.

Etapa 2 – De los autores**2.A. Datos Personales****Autor/es**

Incluya los datos completos del autor principal (nombre completo, dirección postal y electrónica, título académico, la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente, etc.).

Breve CV

Redacte un breve CV de alrededor de 100 palabras donde conste su nombre, título académico, posición actual, especialidad y los temas de investigación que le interesan.

2.B. Complementos**Fotografía personal**

Agregue su fotografía personal digitalizada en por lo menos 300 dpi ("*dots per inch*") en archivo JPG o TIFF.

Comuníquenos si le interesaría participar como revisor externo.

2.C. Coautores

De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos. Pueden incluirse hasta diez autores.

2.D. Artículos Editados**Artículos registrados en SIIC**

Si ya es Columnista Experto de SIIC nuestra base de datos registra artículos suyos editados anteriormente en SIIC o en otras publicaciones. Si precisa corregir alguna cita puede hacerlo en ella.

Otros artículos de su autoría

Registre aquí y en los subsiguientes sectores de *Artículos editados* las citas de cada uno de los trabajos del autor principal que mejor expresen su especialización. Puede indicar hasta 10 artículos editados. Recomendamos que sean lo más recientes posible.

Esta información, como la recogida en otras partes de SSEA, contribuirá a que el lector profundice el conocimiento del autor principal. Los trabajos editados en las

colecciones virtuales de SIIC enlazan a las páginas de sus respectivos autores, elaboradas sin cargo alguno para ellos por el Departamento editorial de la institución.

2.E. Carta de presentación

Podrá presentar el artículo mediante una carta amena, escrita en tono coloquial, en la que tendrá la posibilidad de sintetizar las principales conclusiones del estudio y describir brevemente situaciones especiales acontecidas durante la investigación.

Si el autor lo desea, incluirá el nombre de los coautores y los reconocimientos que considere adecuados. Por favor, dirígala a *Director Editorial de SIIC*.

Etapa 3 - Del artículo**Tipos de Artículos**

El autor elegirá el formato apropiado para el contenido que intenta difundir. Los artículos de publicaciones científicas se distribuyen en los siguientes tipos principales (**Artículos originales, artículos de revisión y metanálisis, informes de opinión**, artículos descriptivos [casos clínicos, estudios observacionales, informes breves, comunicaciones especiales, etc.], artículos de consenso y normas clínicas prácticas, correspondencia, reseñas de libros o de artículos publicados en otras fuentes).

En estas Instrucciones consideramos los dos primeros.

Artículo Original

Los artículos que describen los resultados de investigaciones originales, por ejemplo estudios aleatorizados y controlados, estudios de casos y controles, estudios observacionales, series de casos (clínico o preclínico [*in vitro*, *in vivo*, *ex vivo*, *in silico*]), deben constar de Resumen, Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones. La Introducción es una breve referencia a las generalidades del tema por abordar y a su importancia. La última frase de la Introducción debe estar referida a lo que los autores van a presentar o describir.

Materiales y Métodos describirá la muestra (que será de tamaño variable), el origen de los datos analizados, si es retrospectivo o prospectivo, los métodos estadísticos utilizados y la consideración de la significación estadística, en caso que corresponda.

...

Instrucciones completas en:

www.siic.info/ssea/instrucciones_sic_web.php

Ante cualquier inquietud, comuníquese por medio de Mensajes a SIIC: www.siic.com/main/sugerencia.php, al teléfono 0054-11-4702-1011.

(Versión SSEA, n0613)

SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA (SIIC)

Instruções para os autores

Pedido de apresentação

Os autores interessados em apresentar um artigo para avaliação e posterior edição nas publicações da Sociedade Iberoamericana de Informação Científica (SIIC) deverão acessar www.siic.com/presentacionpreliminar.php onde preencherão um formulário chamado **Apresentação Preliminar**.

Inmediatamente após o preenchimento e envio do formulário receberão uma **Carta-Convite**.

Processos da edição**Processo 1 - Aceitação do convite**

O autor aceita o convite para apresentar um artigo sobre o tema de seu interesse. Este processo de uma só etapa pede alguns poucos dados profissionais e outros relacionados ao artigo que o autor se compromete a concluir em uma determinada data.

Estes dados irão difundir antecipadamente o trabalho e a provável data de sua publicação. Esclarece-se ao autor que isso acontece quando obtiver a aprovação.

Processo 2- Envio do artigo

Os autores enviarão seus artigos on line em www.siic.info/ssea

Processo de Envio

Você entrou no **Processo de Envio** de seu artigo.

Importante: Você pode preencher o formulário de uma vez ou salvá-lo e concluí-lo em etapas ao longo de 7 dias a partir da data de conclusão da Fase 1. Nesse lapso de tempo pode editar os campos conforme necessário.

Recomendamos **Salvar** a informação a cada passo para evitar ter que reescrever no caso de interrupções involuntárias ou previstas.

Se você tiver dúvidas ou quiser pedir ajuda faça-o por meio de Mensajes a SIIC (www.siic.com/main/sugerencia.php).

Etapa 1 - Identificação

1A. Ao entrar no sistema por primeira vez escreva o seu Nome de Usuário (e-mail do autor) e o número de referência ICE que está no convite recebido como columnista especialista. Em seguida, pressione o botão **"Acceso a SSEA"**. Se não possuir um Número de Referência ICE, entre em contato com Mensajes a SIIC.

A próxima tela contém a Introdução ao Sistema SSEA e seus passos. Leia atentamente. Em seguida, pressione "Entrada". Introduza os seus dados e siga as indicações simples do sistema e das Instruções.

...

Instruções completas na:

www.siic.com/instruccoes_sic_web.php

Caso surja qualquer dúvida, comuníque-se com expertos.sic@siic.com, ou por telefone 0054-11-4702-1011.

(Versão SSEA, n0613).

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Guidelines for authors

Presentation requirement

Those authors who wish to submit an article for evaluation and publication in the Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) should access www.siic.com/presentacionpreliminar.php and fill in the form called **Preliminary Presentation**.

Immediately after completing and sending the form, you will receive an **Invitation Letter**

Editing Processes**Process 1 - Invitation Acceptance**

The author accepts the invitation to write an article about a subject of his/her interest. This one-stage process requires certain professional details and others related to the articles that the author pledges to provide by a stipulated date.

These details will allow the paper to be disseminated in advance with its probable date of publication, while ensuring the reader that that will only occur upon obtaining approval.

Process 2 - Submission of the Article

Authors will submit their articles on line at www.siic.info/ssea

Submission Process

You have accessed the **Submission Process** for your article

Important:

You can complete this form at a time or you can save it and complete it at different moments over 7 days. This period starts when the author finishes Stage 1. During this period you can make those corrections you consider necessary.

We recommend that you Save the information at each stage to avoid having to enter it again in case of involuntary interruptions.

If you wish to ask for help or you have any questions, please write to Mensajes a SIIC (www.siic.com/main/sugerencia.php).

Stage 1 – Identification

1A. When you first access the System you will write your User Name (email address of the author) and your Reference ICE Number that appears in the invitation received as expert columnist. Then, please click the button **"Access to SSEA"**. If you do not have Reference ICE Number, contact Mensajes a SIIC

The next page contains the Introduction to the SSEA System and its stages. Read it carefully. Then click **"Enter"**. Write your personal data and follow the easy instructions given by the system and these Guidelines

....

Complete guidelines in:

www.siic.com/guidelines_sic_web.php

For further information or inquiries, please contact expertos.sic@siic.com or call to telephone number 0054-11-4702-1011.

(SSEA version, 82814).

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Salud Femenina



ColpoEstriol[®]

Estriol

La alternativa estrogénica natural

Eficacia demostrada

- * Reduce los síntomas de dispareunia, sequedad y prurito.
- * Normaliza el epitelio y restaura la microflora y el PH fisiológico.

* Previene infecciones vaginales y del aparato genital femenino.

- * Rápida cicatrización en cirugía de prolapso.
- * Mejora la sintomatología de la zona extrema.
- * No tiene riesgo de sangrado por privación.



2 efectivas presentaciones para un tratamiento completo



Presentación:
Óvulos: Envases con 15 unidades.
Crema Vaginal: 15 g con aplicador.



Posología: Crema vaginal: una aplicación por día durante las primeras dos semanas, luego una aplicación dos veces por semana durante dos semanas. Óvulos: 1 óvulo por día durante las primeras semanas, seguido de una reducción gradual basada en el alivio de los síntomas (un óvulo dos veces por semana).

COLPOESTRIOL - FORMA: Cada 100 g de crema vaginal contiene Estriol 100 mg. Excipientes c.s. Cada óvulo contiene Estriol 500 µg. Excipientes c.s. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Estrogénica. **INDICACIONES:** -Acrasia del aparato genital femenino bajo, relacionada con deficiencia estrogénica, en particular: Tratamiento de molestias vaginales tales como dispareunia, sequedad y prurito. Prevención de infecciones recurrentes de la vagina y aparato genital bajo. Manejo de molestias miccionales (tales como frecuencia aumentada y disuria) e incontinencia urinaria leve. Tratamiento pre y postoperatorio en mujeres posmenopausadas sometidas a cirugía vaginal. Ayuda diagnóstica en caso de esudado vaginal atípico dudoso. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Crema Vaginal: Una aplicación por día durante las primeras semanas, seguida de una reducción gradual basada en el alivio de los síntomas, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento (por ej., 1 aplicación dos veces por semana). En ciertos casos de incontinencia urinaria se requerirá una dosis de mantenimiento más alta. Una aplicación por día en las 2 semanas previas a una cirugía, una aplicación 2 veces por semana en las 2 semanas posteriores a la cirugía. Una aplicación en días alternados en la semana previa a la toma del esudado. **ADMINISTRACIÓN COLPOESTRIOL, crema vaginal:** debe colocarse en el interior de la vagina antes de acostarse. Una aplicación aplicador (pero hasta la marca) contiene 0,5 g de COLPOESTRIOL, crema vaginal, correspondiente a 0,5 00 mg de Estriol. Óvulos: Un óvulo por día durante las primeras semanas, seguido de una reducción gradual basada en el alivio de los síntomas, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento (por ej., 1 óvulo dos veces por semana). En ciertos casos de incontinencia urinaria se requerirá una dosis de mantenimiento más alta. Un óvulo por día en las 2 semanas previas a una cirugía; un óvulo 2 veces por semana en las 2 semanas posteriores a la cirugía. Un óvulo en días alternados en la semana previa a la toma del esudado. **Administración:** Extraiga el óvulo de COLPOESTRIOL, con las manos limpias, el mismo debe colocarse lo más profundamente posible en el interior de la vagina antes de acostarse. No ingerir. **CONTRINDICACIONES:** Embarazo. Trombosis. Tumores estrogénico-dependientes conocidos o sospechados. Hemorragia vaginal sin diagnóstico. Antecedentes de manifestación o deterioro de osteoporosis durante el embarazo o previo al uso de esteroides. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** A fin de evitar la estimulación endometrial, la dosis diaria no debe exceder de 1 aplicación de crema vaginal o 1 óvulo (0,5 mg de Estriol), ni se debe usar esta dosis mínima por más de varias semanas. Durante el tratamiento prolongado con estrógenos, se aconsejan exámenes médicos periódicos. En presencia de infecciones vaginales, se recomienda un tratamiento concomitante específico. Hay informes que indican una asociación entre el uso de preparados que contienen estrógeno y la aparición de colestasis. Sin embargo, no se conoce hasta el presente si esta asociación existe para el Estriol. Pacientes con cualquiera de las siguientes afecciones deben ser controladas: antecedente de trastornos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca latente o manifiesta, retención hídrica, hipertensión, epilepsia o migraña (a antecedentes de estas afecciones), trastornos hepáticos severos, endometriosis, mastopatía fibroquística, porfiria, hiperlipoproteíemia, antecedentes durante el embarazo de parto severo o uso previo de esteroides, ictericia colestásica o hepes gestacional. **USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Este medicamento está contraindicado durante el embarazo. No hay datos suficientes sobre el uso de este medicamento durante la lactancia para asegurar que no se produzca un daño potencial al niño. Se sabe, sin embargo, que el Estriol se excreta en la leche materna. **INTERACCIONES:** Se sabe que los estrógenos, incluido el Estriol, pueden aumentar los efectos farmacológicos de ciertos corticosteroides. Si es necesario, la dosis de los corticosteroides debe ser disminuida. Existen algunos indicios, principalmente obtenidos con otros estrógenos anticonceptivos orales, que el uso concomitante del Estriol con carbón activado, barbitúricos (incluida la Primidona), Hidantoina y Rifampicina puede notablemente disminuir la eficacia del Estriol. Por el contrario, el Estriol puede posiblemente aumentar la efectividad de los barbitúricos y modificar la eficacia de las insulinas. **REACCIONES ADVERSAS:** Como con cualquier medicamento que debe ser aplicado sobre mucosas, COLPOESTRIOL, crema vaginal y óvulos puede ocasionalmente causar irritación local o prurito. Puede presentarse ocasionalmente dolor o tensión mamaria y es indicativo de una dosis demasiado alta. En general, estas reacciones adversas desaparecen luego de las primeras semanas de tratamiento. **PRESENTACIONES:** Envases con 15 g de crema vaginal con aplicador. Envases con 15 óvulos. **CONSERVACIÓN:** Conservar al abrigo de la luz, en lugar seco. A temperatura ambiente no mayor a 30°C; la crema vaginal y no mayor a 25°C; los óvulos. No congelar. E.M.A.M.S. S.r.l. - P. 90.592. Lab. Temis Lostalo, Zepita 3178 TC 128487 Ciudad de Buenos Aires, República Argentina. Dir. Tit. Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico. Venta bajo receta.



TEMIS LOSTALO
Excelencia farmacéutica

El paisaje en las nubes



El paisaje en las nubes reúne un conjunto de 236 crónicas escritas por Roberto Arlt para el diario El Mundo entre marzo de 1937 y julio de 1942. La edición de Rose Corral presenta las últimas crónicas del escritor publicadas en dos grandes secciones: Tiempos presentes y Al margen del cable.

En el prólogo, el autor Ricardo Piglia destaca "...Esas crónicas están construidas básicamente sobre una escena de lectura: Arlt comenta los cables que lee. Y su modo de leer es extraordinario. ... ha titulado la mayoría de sus crónicas usando el modelo de una técnica gráfica (las aguafuertes, el ácido que fija la imagen) porque quiere fijar una imagen, registrar un modo de ver."

El paisaje en las nubes: Crónicas de El Mundo 1937-1942 de Roberto Arlt, Fondo de Cultura Económica, Buenos Aires, Argentina, 2009

La medicina cara - II Parte

De Crónicas 1939, pág. 428 a 430.

En mi artículo anterior ("Desquicio de los hospitales") me ocupé someramente de la importancia del donativo en la organización de los hospitales.

Dije que la afluencia excesiva de pacientes a los hospitales municipales, sumada a la imposibilidad material de la comuna para mantener en actividad su hospital de puertas abiertas, había determinado la aparición de un sistema de remuneración extraoficial, denominado donativo. La gente pagaba en los hospitales, según sus recursos, para ser atendida.

Este es un fenómeno importantísimo y que no puede pasarse por alto. ¿Cuál es la razón –debemos preguntarnos– por la cual las masas de la clase media de nuestra ciudad se han volcado a los hospitales? La respuesta es fácil y lógica:

El extraordinario encarecimiento de la medicina.

Hace veinte años un médico hacía diagnósticos o medicina con una toalla, un estetoscopio y un termómetro. Su figura clásica, prestigiando paternidad, infundía la confianza del paño de lágrimas. Llevaba un recetario donde medicaba escrupulosamente, y sólo por excepción, cuando el caso era sumamente grave, recetaba un específico. Este médico, que no tenía ninguna prisa en pasar la cuenta, que conocía a toda la familia, y de consiguiente, sus enfermedades; este médico, que se enriquecía lentamente, pero se enriquecía, tenía un santo horror por la medicina complicada, y nosotros no

podemos afirmar con seriedad que fuese superior o inferior en capacidad científica a los médicos actuales, porque es evidente que a éstos los pacientes se le mueren como a aquél.

Pero lo que sí nos consta es que el otro nos curaba o nos mataba más económicamente. Convengamos que la medicina ha progresado y que hoy no es posible hacer diagnósticos con una toalla, un estetoscopio y un termómetro. Equipos de médicos especializados, supercientíficos, con toda la razón de la medicina de su parte, han sustituido al clásico médico paño de lágrimas. Hoy los médicos trabajan por equipos: un grupo estudia la enfermedad, otro hace análisis, otro grupo opera con aparatos que exigen largas y trabajosas especializaciones. Consecuencias: el diagnóstico de una enfermedad hace veinte años costaba 5 pesos. Aunque el argumento tenga el gran defecto de una congruente simplicidad, su importancia no escapa a nadie.

Un día la clase media descubrió que el médico de la toalla y del estetoscopio era impotente para curar sus complicadas enfermedades. Había que recurrir a los sanatorios comercializados o al hospital. El hospital, con su poderosa organización científica, con sus recursos infinitos comparados con los medios de que podía disponer un médico de barrio, se impuso al criterio del enfermo de la clase media. Y el enfermo de la clase media, dominando la repugnancia que le producía rozarse con los auténticos menesterosos que acudían al hospital, aceptó su destino y él



La Asociación Argentina de Editores Biomédicos (AAEB) procura la revalorización de las publicaciones científicas impresas y virtuales de nuestro país

Para ello, entre otros, nos proponemos los siguientes objetivos:

- * **Incentivar la interacción y solidaridad** entre los editores científicos de la Argentina;
- * **Perfeccionar sin límites la calidad de los contenidos** de las revistas científicas existentes, discontinuadas o que pretendan editarse;
- * Obtener el **apoyo económico de los correspondientes organismos del Estado Nacional** para el progreso editorial y la distribución postal de las revistas biomédicas producidas por instituciones educativas, asociaciones profesionales y editoriales de nuestro país;
- * Recibir en las revistas especializadas que correspondan las **pautas publicitarias oficiales y privadas vinculadas con la medicina y la salud pública**;
- * Recuperar a las **revistas argentinas como destino prioritario de publicación** de las investigaciones básicas o clínicas elaboradas por autores locales;
- * Forjar el **sistema argentino de calificación y clasificación de artículos científicos** publicados en medios especializados locales y latinoamericanos;
- * Lograr el **respaldo oficial de los ministerios nacionales** de Ciencia y Tecnología, Salud, Educación, Comunicaciones (Internet y Correo Argentino) y **Agencia Télam**, como también de **las comisiones legislativas de la Nación y provinciales** relacionadas con los temas de nuestra competencia;
- * **Profundizar o iniciar tratativas con las autoridades de las principales universidades y facultades** relacionadas con la medicina y la salud con el fin de sumarlas a las aspiraciones de AAEB.

Asociación Argentina de Editores Biomédicos (AAEB)

Av. Belgrano 430, 9° (1092) CABA, Argentina
+54 11 4343 5767 - aaeb@siicsalud.com

Consejo de Dirección (interina)

Comisión Ejecutiva

Ernesto Bersusky, Héctor A. Bonaccorsi, Luis María Carnelli, Raúl Costamagna, Silvia Falasco,
Carlos Lazzarino, Pablo Martino, Luisa Plantalech, Carlos Rodríguez, Ariel Sánchez

Rafael Bernal Castro
Presidente

también, provisto de una carta de recomendación, acudió al hospital.

Para entonces, hace veinte años, los hospitales estaban en la pobreza. Los jefes de servicio, para remediar la lamentable falta de recursos y la desdichada administración de estos, aceptaron al enfermo de la clase media y la única obligación que le impusieron fue que costeara los medicamentos que exigía su tratamiento, y el enfermo pudiente, agradecido, aceptó esta obligación, porque de cualquier manera el hospital era infinitamente más barato que el sanatorio y, además, el único interés que tenían los médicos era curar rápidamente al paciente y a despacharlo cuanto antes para ceder su cama a otro.

A su vez, los jefes de servicio de los hospitales descubrieron que el donativo les ahorra dificultades innumerables, y el donativo se fue convirtiendo en una institución. Institución que convenía a los intereses del enfermo pudiente, a los intereses del hospital y a los de la Comuna. En cambio, el donativo semiarruinó a los sanatorios comerciales y a los médicos de barrio, cuya profesión quedó prácticamente pulverizada con la tremenda competencia que les hacía el hospital. Los enfermos pobres quedaron sin cama muchas veces.

Y contra todas las reglamentaciones municipales, el donativo se fue semirreglamentando y semioficializando. Así, sabemos de servicios en los que se venden libretas de *tickets* indicadores de que el



Hospital Juan F. Salaberry.

paciente está abonado a una determinada cantidad de servicios de rayos o de diatermia, o de masajes. Para ingresar a ciertas salas el enfermo tiene que entregar un óbolo voluntario, en otros hospitales se constata la aparición de extrañas entidades completamente ajenas a los reglamentos municipales y denominadas "cooperadoras". El Hospital Salaberry está patrocinado por una "cooperadora"; la sala número 11 del Hospital Ramos Mejía también goza de la protección de otra cooperadora. Claro está

que estas subvenciones voluntarias no están oficialmente contabilizadas y hay gente que se lamenta de ello. En otros servicios se exige del enfermo desde películas radiográficas

hasta "cajas de cirugía" que cuestan 30 pesos, y que se obliga al paciente a comprar. Estas cajas de cirugía, sin abrirlas, se devuelven a la casa vendedora, que con un módico descuento entrega su importe al hospital, que lo reinvierte en el material de uso inmediato.

Salta a la vista que, con o sin culpa de los directores de hospitales, esta corruptela semiorganizada ha destrozado el sistema de hospital de puertas abiertas. La extraordinaria afluencia de pacientes y la escasez de camas determinan una lucha cuya intensidad repercute

sobre el estado sanitario de la población. Y éstas no son frases. Ni la tercera parte de tuberculosos encuentra asilo en los hospitales de la especialidad porque para cada cama hay treinta solicitantes esperando turno.



Hospital Dr. José María Ramos Mejía.

El problema hospitalario, 12 de agosto de 1939.

**SI SOS MAYOR DE 65 AÑOS
TENÉS MÁS RIESGO
DE PADECER NEUMONÍA.**

**¡VACUNATE YA!
GRATIS, RÁPIDO Y SENCILLO**

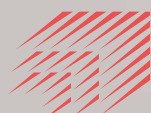
**SI TENÉS MENOS DE 65 AÑOS
Y ALGUNA CONDICIÓN DE RIESGO,
CONSULTÁ A TU MÉDICO.**

Las personas con enfermedades pulmonares crónicas, asma, enfermedades cardiovasculares, diabetes o tratamientos que disminuyan las defensas deben vacunarse contra la gripe y contra el neumococo. Para las embarazadas y obesos es sumamente importante vacunarse contra la gripe. Y en el caso de enfermedades hepáticas crónicas, alcoholismo o tabaquismo, deben vacunarse contra el neumococo.

Las vacunas que previenen la neumonía son tanto la **antigripal** como las vacunas contra el **neumococo**. Es importante recibir la vacuna antigripal todos los años y aprovechar la oportunidad para tener al día el esquema de vacunación contra el neumococo ya que se pueden administrar en forma simultánea y están disponibles en los vacunatorios y hospitales públicos de todo el país.

**HAY UNA VIDA
POR DELANTE**

EVITEMOSLANEUMONIA.COM.AR



S.A.D.I.
Sociedad Argentina
de Infectología

**VACUNATE
YA!**

**EVITEMOS
— LA —
NEUMONÍA**



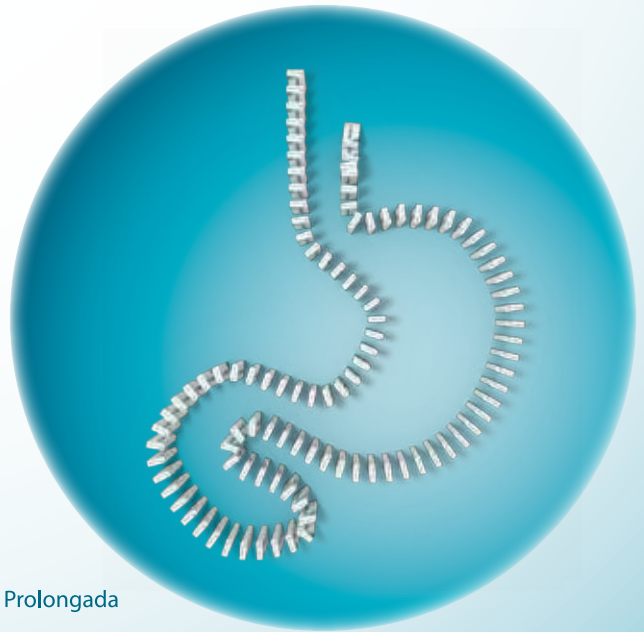
EN ARGENTINA MUEREN POR AÑO 20 DE CADA 100 PERSONAS MAYORES DE 65 AÑOS QUE TIENEN NEUMONÍA.
SUMÁTE AL DESAFÍO Y EVITEMOS LA NEUMONÍA, ¡VACUNATE YA!



Reliverán® LP30

Metoclopramida 30 mg liberación prolongada

Primera y Única Metoclopramida de Liberación Prolongada en Argentina⁽¹⁾



Presentación: Envase con 10 comprimidos de Liberación Prolongada conteniendo cada uno 30 mg de Metoclopramida.

- El antiemético ampliamente utilizado para la prevención de náuseas y vómitos ^(2,3)
- Procinético alto, que acelera el vaciamiento gástrico y no afecta la secreción gástrica, biliar ni pancreática ⁽²⁾
- Antiemético y antinauseoso empleado en el embarazo ⁽⁴⁾
- Eficaz en el tratamiento de náuseas asociadas a migraña aguda ⁽⁵⁾
- Efectivo en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia ^(3,4)

REFERENCIAS: 1. Fuente: K@iros Web Argentina, marzo 2017. 2. Scuderi, Phillip E. Pharmacology of Antiemetics. Int Anesthesiol Clin, 2003;41(4):41-66 3. Tonini, M, et al. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. Aliment Pharmacol Ther, 2004; 19: 379-390. 4. Furyk, Jeremy S, et al. Drug treatment of adults with nausea and vomiting in primary care. BMJ 2014; 349: g4714 doi: 10.1136/bmj.g4714 5. Flake, Zachary A., et al. Practical Selection of Antiemetics in the Ambulatory Setting. Am Fam Physician. 2015; 91(5):293-296 6. Prospecto Reliverán LP 30. FUR ANMAT: Mar-2017.



Para más información sobre RELIVERÁN® LP 30 visite www.gador.com.ar



Gador 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>