

Expertos Invitados

CONTRIBUIÇÃO DA PREDISPOSIÇÃO À HIPERTENSÃO ARTERIAL PARA A SUSCETIBILIDADE À NEFROPATIA DIABÉTICA



Columnista Experto de SIIC
Dr. José Butori Lopes de Faria

Professor-associado, disciplina de Nefrologia Departamento de Clínica Médica Universidade de Campinas (UNICAMP)

A nefropatia diabética (ND) é a primeira causa de insuficiência renal crônica (IRC) em diversos países da Europa e nos Estados Unidos da América do Norte.^{1,2} Além disso, a frequência da ND como causa de IRC está em ascensão ao contrário de outras doenças renais como as glomerulonefrites, cuja frequência está estável ou em declínio.¹ A situação é tão preocupante que se espera nas próximas décadas uma verdadeira epidemia de IRC por ND.³ Também no Brasil a ND é importante causa de IRC contribuindo com cerca de 20% dos pacientes admitidos para diálise ou transplante renal.⁴ Neste último país, assim como em grande parte dos países em desenvolvimento, estima-se um grande incremento no número de pacientes com IRC por ND uma vez que nestes países a frequência de diabetes mellitus (DM) tipo 2, principal responsável pelos novos casos de IRC por ND, deve sofrer aumento de cerca de 200% até o ano de 2025.⁵ O custo social e econômico desta doença é enorme principalmente pelo fato de que a presença da ND traz consigo um aumento de até 100 vezes na mortalidade de causa cardiovascular.⁶

A ND acomete cerca de 35% dos pacientes portadores de DM, tipo 1 ou 2.⁶ As razões pelas quais alguns indivíduos são acometidos pela doença renal e outros são poupados não são totalmente claras. Dois grandes estudos recentes, um em pacientes com DM tipo 1 (DCCT, Diabetes Control Clinical Trial)⁷ e outro em pacientes com DM tipo 2 (UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁸ demonstraram que o controle glicêmico rígido reduz em até 50% o desenvolvimento e a progressão da ND, entretanto alguns indivíduos com bom controle glicêmico desenvolveram ND enquanto outros com mau controle foram poupados da doença renal. Essas observações sugerem que a hiperglicemia é o fator necessário mas não suficiente para o desenvolvimento da ND e que outros fatores são necessários para o surgimento dessa complicação crônica do DM. Observações epidemiológicas em pacientes com DM tipo 1 corroboram esta última hipótese. Se a hiperglicemia fosse o único fator responsável pelo desenvolvimento da ND seria esperado que quanto mais tempo o indivíduo vivesse com DM maior a chance de desenvolver ND, mas isso não ocorre. Em pacientes com DM tipo 1 a ND praticamente não ocorre durante os 5 primeiros anos de duração do DM, a partir daí a sua incidência aumenta rapidamente, atingindo o pico com 15 a 17 anos de duração do DM, e então começa a cair, de tal forma que a chance de desenvolvimento da ND em um indivíduo com DM tipo 1 por mais de 30 anos é relativamente pequena.⁶ Isso sugere que existam indivíduos suscetíveis à ND e que uma vez esgotados esses indivíduos os pacientes remanescentes são relativamente resistentes à ND. Predisposição herdada para nefropatia diabética é fortemente sugerida por estudos que demonstram que esta complicação do DM ocorre com maior frequência em determinadas famílias.⁹⁻¹¹ A chance de um indivíduo diabético apresentar nefropatia aumenta em 4 a 5 vezes se ele tiver um irmão com nefropatia diabética.⁹ Por outro lado, filhos de pais diabéticos com proteinúria apresentam risco de desenvolver nefropatia 3 vezes superior aos filhos de pais com normoalbuminúria.¹⁰ Entretanto, estes estudos não descartam a possibilidade de que fatores ambientais comuns aos irmãos possam contribuir para suscetibilidade ou proteção à ND, além disso não sugerem possíveis mecanismos envolvidos na suscetibilidade à ND.

Várias linhas de evidências sugerem que a predisposição à hipertensão arterial (HA) poderia aumentar o risco de lesão renal em pacientes com DM. A frequência de HA e os níveis tensionais são maiores em pais de pacientes diabéticos com nefropatia que em pais de indivíduos sem evidências de doença renal.^{12,13} Além disso, tem sido reportado que pacientes diabéticos com nefropatia apresentam aumento do contratransporte de sódio e lítio (CT Na⁺/Li⁺) em hemácias quando comparados a indivíduos sem nefropatia.^{13,14} O aumento da atividade deste transporte celular de cátions tem sido associado à predisposição à HA essencial e cerca de 80% da sua variabilidade interindividual é explicada por influência genética.^{15,16} Estudos prospectivos confirmam que em pacientes diabéticos a elevação do CT Na⁺/Li⁺ aumenta significativamente o risco de desenvolvimento da ND.¹⁷ Embora essas observações sugiram fortemente que a predisposição à HA possa participar na suscetibilidade à ND não apontam quais seriam os possíveis mecanismos envolvidos. A investigação desses mecanismos requer o estudo de indivíduos com predisposição à HA mas ainda normotensos, premissa quase impossível ser atingida em humanos.

Com o objetivo de compreender os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na suscetibilidade à ND e predisposição à HA nosso grupo tem estudado ratos espontaneamente hipertensos (SHR) com DM induzido por estreptozotocina. É sabido que estes animais quando tornados diabéticos com estreptozotocina apresentam lesões renais mais intensas que os seus controles geneticamente normotensos, ratos Wistar Kyoto (WKY).¹⁸ Os ratos SHR, extensivamente estudados como modelo de HA essencial em humanos, apresentam período de normotensão, 4 primeiras semanas de vida, seguida do desenvolvimento de hipertensão em 100% dos animais.¹⁹ Portanto, durante as 4 primeiras semanas estes animais apresentam a genética da hipertensão sem a presença do fenótipo, hipertensão, constituindo interessante modelo para o estudo do efeito de fatores herdados associados à HA. Tem sido descrito que animais SHR com 4 semanas, ainda normotensos, apresentam menor expressão de RNA mensageiro para fibronectina, acompanhada de redução da proteína, em glomérulos isolados e células mesangiais em cultura, que os seus controles geneticamente normotensos, ratos WKY.²⁰ Estas alterações em um componente da matriz extracelular, implicada na glomerulosclerose diabética, estava acompanhada de maior capacidade de proliferação das células mesangiais em cultura dos ratos SHR.²⁰ Recentemente, confirmamos e extendemos esta última observação demonstrando que, 'in vivo', os ratos SHR com 4 semanas de idade portanto, pré-hipertensão, apresentam aumento da replicação celular renal.²¹ Além disso, observamos que esta alteração na replicação de células renais não estava limitada ao glomérulo mas estendia-se para região túbulo-intersticial. Essa última observação é importante uma vez que células tubulares em cultura expostas a altas concentrações de glicose apresentam aumento na produção de componentes da matriz extracelular.²² Em relação a isso, recentemente, demonstramos que ratos SHR tornados diabéticos com 4 semanas de idade apresentam, após 20 dias de duração do DM, aumento na expressão glomerular de fibronectina, um componente da matriz extracelular que está elevado na glomerulosclerose diabética (figuras 1 e 2).²³ Essa alteração em um componente da matriz extracelular não foi observada nos ratos diabéticos geneticamente normotensos, WKY. Essas observações sugerem que a interação entre predisposição à hipertensão arterial e suscetibilidade a ND possa residir em alterações herdadas na replicação celular e mecanismos que determinam aumento da matriz extracelular. Interessante salientar que o aumento na expressão renal de fibronectina e albuminúria puderam ser totalmente revertidos quando o desenvolvimento da hipertensão arterial nos ratos SHR foi evitado através do emprego de drogas anti-hipertensivas, apesar da manutenção de níveis elevados de glicemia (figuras 3 e 4).^{24,25} Esses efeitos foram obtidos independentemente da classe de drogas anti-hipertensivas empregadas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina I, antagonistas de receptores AT1 da angiotensina II, bloqueadores de canais de cálcio ou um drogas anti-hipertensivas clássicas como: hidrocortiazida, reserpina e hidralazina.^{24,25} Essas últimas observações sugerem que o tratamento anti-hipertensivo precoce é uma manobra adequada na prevenção da nefropatia diabética em indivíduos com predisposição à hipertensão arterial.

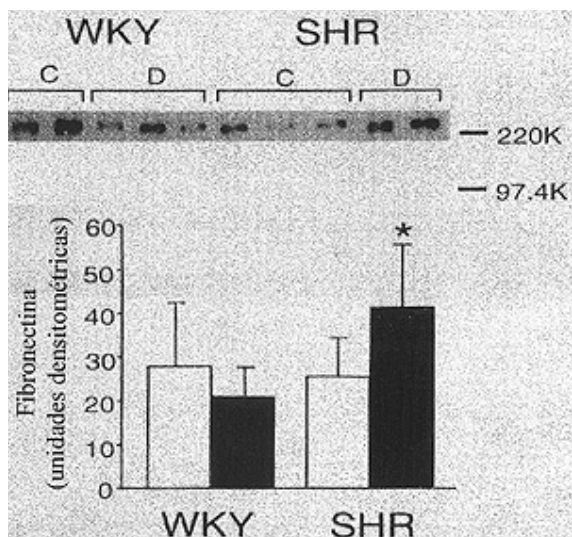


Figura 1. Fibronectina em rim de ratos Wistar Kyoto (WKY) e espontaneamente hipertensos (SHR). (Acima) Detecção imunológica (Western blot) de fibronectina em córtex renal. É apresentado um experimento no qual 20 µg de lisado do córtex renal de ratos (c, controle e D, diabético) foram submetidos à eletroforese e as bandas imunoreativas detectadas com anticorpo anti-fibronectina. (Abaixo) Resumo das análises densitométricas da fibronectina em rins de ratos WKY e SHR controles (?) e diabéticos (?). *p < 0.05 comparado com todos os outros grupos. Os resultados são apresentados como médias ± erro padrão. Dados obtidos da referência 23 com modificações.

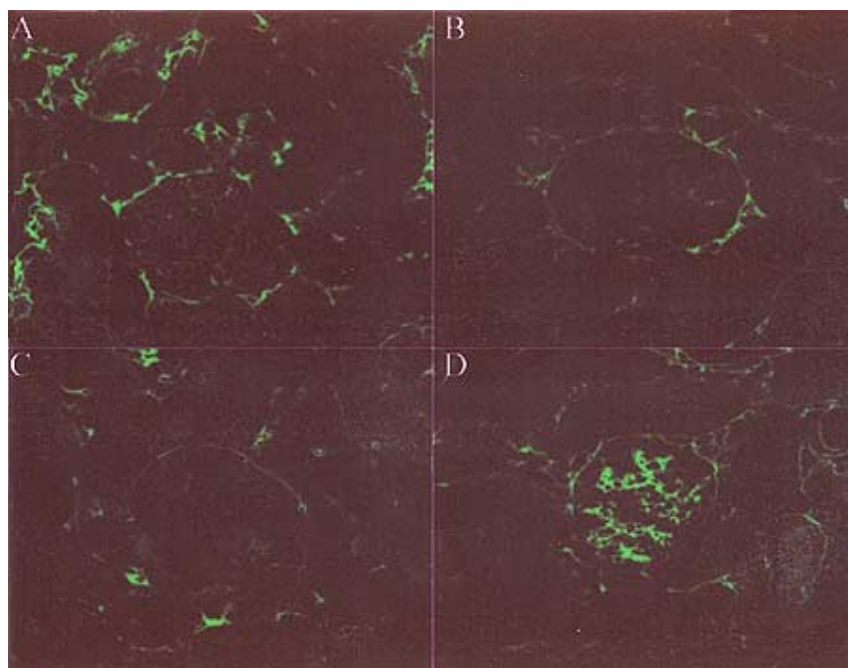


Figura 2. Fotomicrografia fluorescente obtida com microscopia confocal de imunoreatividade para fibronectina em glomérulo de rato WKY controle (A) e diabético (B) e SHR controle (C) e diabético (D). Barra = 50 µm. Dados obtidos da referência 23 com modificações.

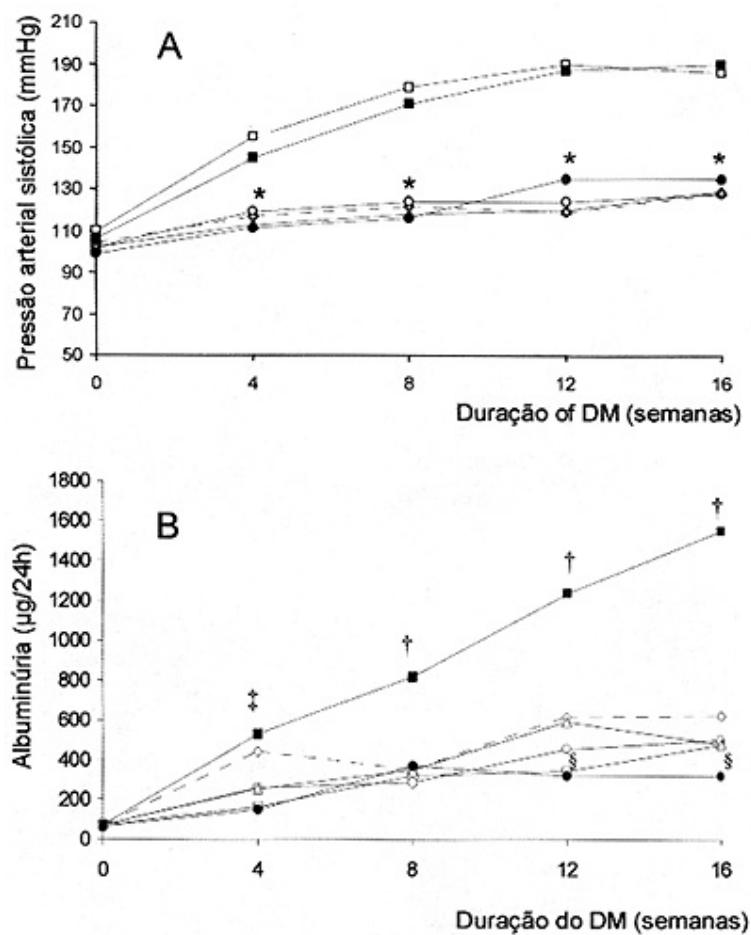


Figura 3. Média da pressão arterial sistólica (mm Hg, A) e excreção urinária de albumina ($\mu\text{g}/24\text{h}$, B) durante período de observação de 16 semanas em ratos SHR controles (? , n = 12), SHR diabéticos (DM) (? , n = 11), DM tratados com Losartan (? , n = 10), DM tratados com Captopril (? , n = 10), DM tratados com esquema tríplice (hidroclorotiazida, hidralazina e reserpina) (? , n = 10), e controles normotensos, Wistar Kyoto (WKY) (? , n = 7).
* p

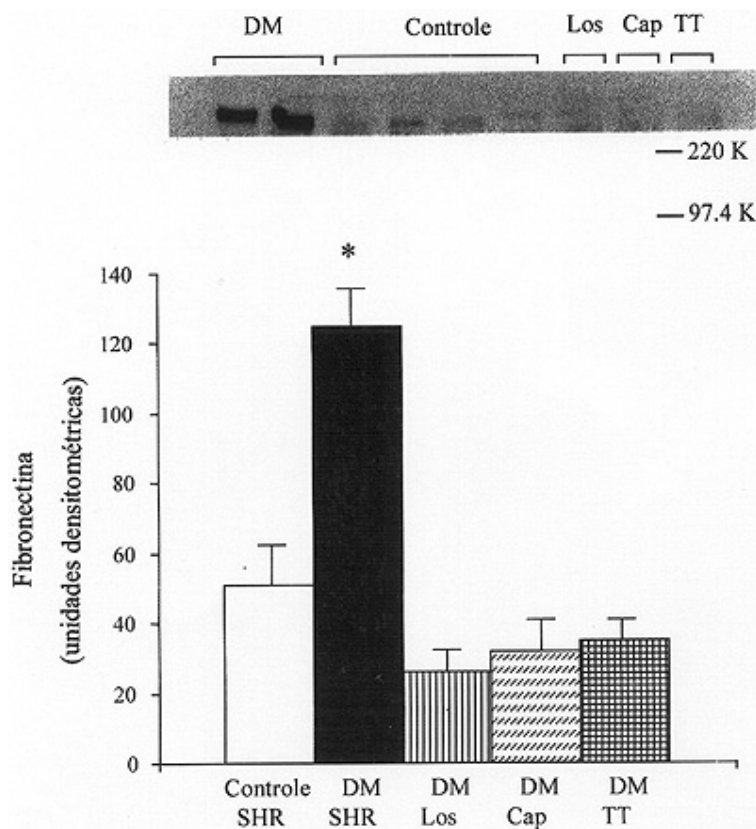


Figura 4. Fibronectina em rim de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). (A) Detecção imunológica (Western blot) para fibronectina em 90 µg de proteína extraída de córtex renal de ratos individuais (DM = SHR DM, Controle = SHR controle, Los = DM + losartan, Cap = DM + captopril, TT (DM + terapia tríplice (hidroclorotiazida, hidralazina e reserpina)). (B) Análises densitométricas de fibronectina em rins de ratos SHR controles (n = 12), SHR DM (n = 10), DM + losartan (DM + Los) (n = 9), DM + Captopril (DM + Cap) (n = 8), e DM + tríplice (DM + TT) (n = 10). * p

A hipertrofia renal e glomerular é um fenômeno frequente e envolvido na patogênese da ND, tanto em humanos como em modelos experimentais.^{26,27} Tem sido sugerido que essa hipertrofia se deve aos efeitos da hiperglicemia no ciclo celular promovendo aumento de inibidores da replicação celular, chamados inibidores de Cdk ("cyclin- dependent kinase"), e desvio do ciclo celular da replicação para hipertrofia.^{26,28} Recentemente, investigamos se a genética da hipertensão arterial modificava a resposta induzida pela hiperglicemia na replicação de células renais e reguladores do ciclo celular. Neste último estudo, demonstramos que a indução do DM em ratos SHR, antes do desenvolvimento da hipertensão arterial, promovia maior hipertrofia renal (tabela 1), redução na replicação de células renais (figuras 5 e 6) e aumento de um inibidor do ciclo celular o p27^{Kip1} (figuras 7).²⁹ A expressão glomerular de um outro inibidor do ciclo celular o p21^{Cip1} assim como o número de células em apoptose eram semelhantes nos ratos SHR e WKY diabéticos.²⁹ Essas alterações que têm sido implicadas na patogênese da nefropatia diabética^{26,28,30,31} não estavam presentes nos ratos geneticamente normotensos (WKY) diabéticos. Portanto, é possível que essas anormalidades possam estar envolvidas nos mecanismos responsáveis pela maior suscetibilidade à nefropatia em indivíduos diabéticos com predisposição à hipertensão arterial.

[Tabela1](#)

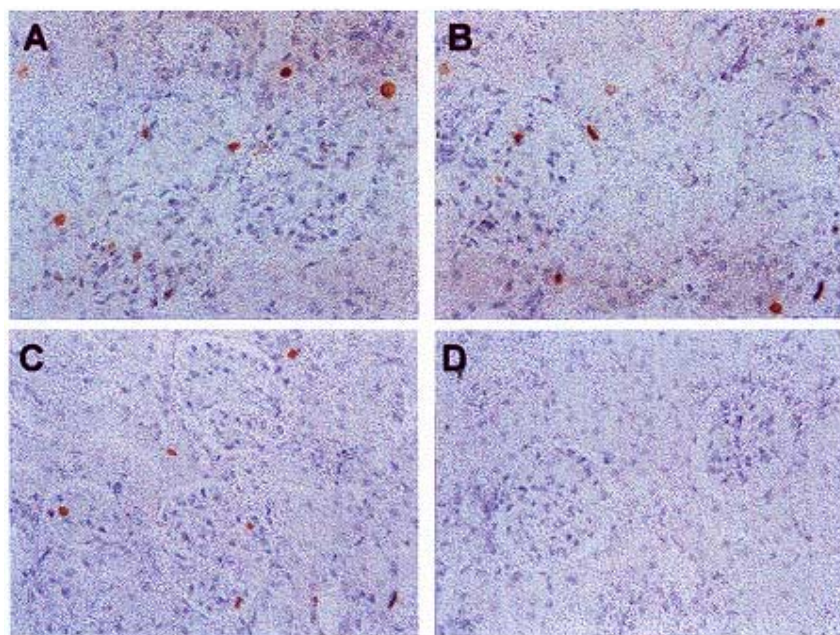


Figura 5. Identificação por imunohistoquímica das células positivas para BrdU (pontos acastanhados) em cortes histológicos de rim. Não houve diferença no número de células em replicação entre os ratos WKY controles (A) e diabéticos (B) e SHR controles (C), entretanto o número de células em replicação foi significativamente reduzido nos ratos SHR diabéticos (D). Aumento de 400 x, contracorado com hematoxilina. Dados obtidos da referência 29 com modificações.

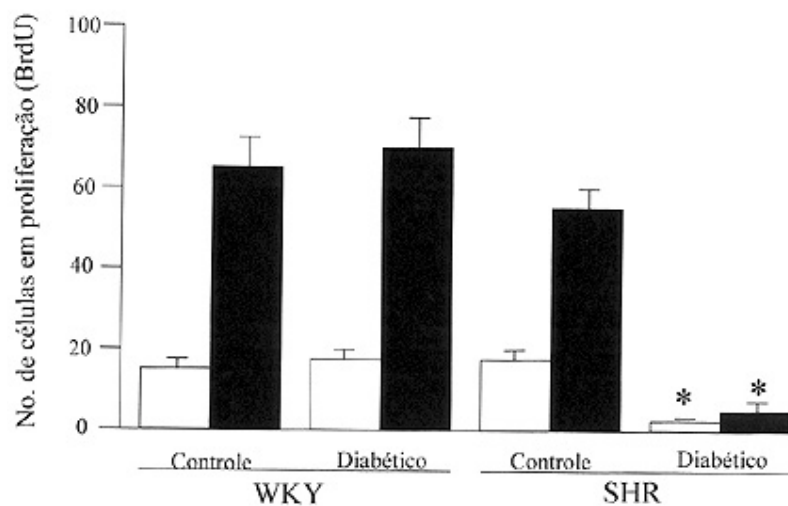


Figura 6. Número de células em proliferação determinadas por coloração com BrdU (bromodeoxiuridina) em glomérulo (?) e região túbulo-intersticial (?) em ratos WKY e SHR controles e diabéticos. As células positivas foram contadas em 50 glomérulos ou em 50 campos de 0,02 mm² na região túbulo-intersticial. * p = 0,0002 vs. outros grupos. Dados obtidos da referência 29 com modificações.

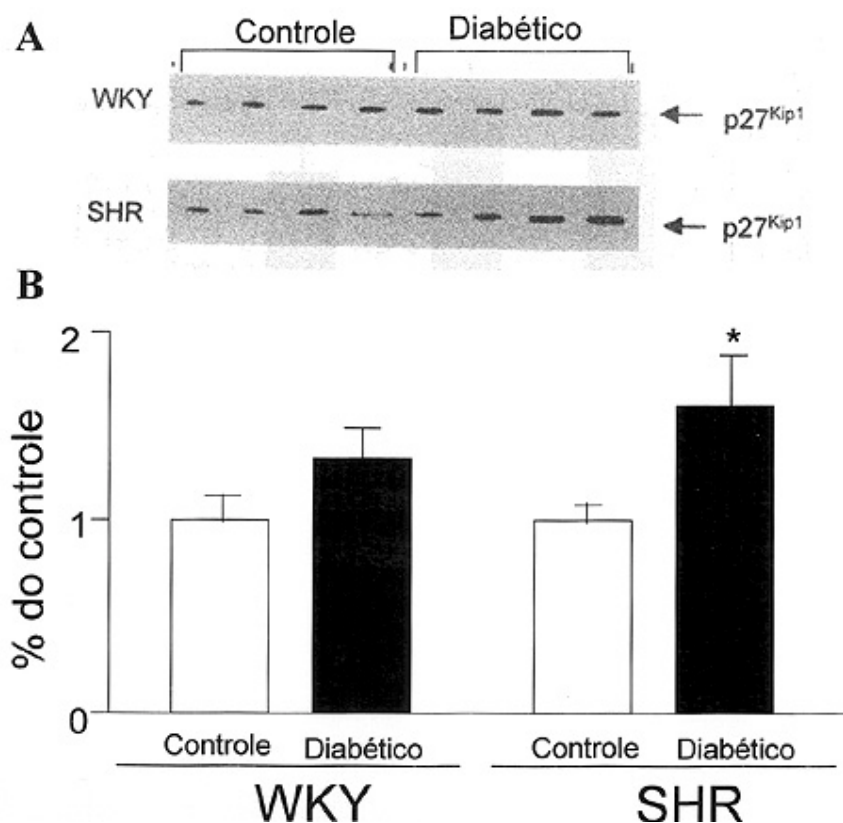


Figura 7. Expressão glomerular de p27Kip1 de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e controles geneticamente normotensos (WKY) controles e diabéticos. (A) Western blot para p27Kip1. (B) Representação gráfica da densitometria das bandas imunoreativas. * $p < 0,05$ vs. SHR controle. Dados obtidos da referência 29 com modificações.

Em conjunto nossos resultados corroboram a hipótese de que a predisposição à hipertensão arterial participa da suscetibilidade à nefropatia diabética. Além disso, sugerem possíveis mecanismos celulares e moleculares envolvidos nesse processo. Esses mecanismos poderão orientar a identificação precoce dos 35% de indivíduos diabéticos que irão desenvolver nefropatia diabética assim como possibilitar a intervenção precoce nestes indivíduos. Entre as várias alternativas, uma poderia ser a prevenção do desenvolvimento da hipertensão arterial.

Agradecimentos

Os trabalhos apresentados foram realizados com suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

BIBLIOGRAFIA

1. US Renal Data System (USRDS) 2001: Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, NIH, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001.
2. Raine AEG: Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 1993; 36:1099-1104.
3. Trivedi HS, Pang MMH, Campbell A, Saab P: Slowing the progression of chronic renal failure: Economic benefits and patients' perspectives. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:721-729.
4. Lopes de Faria JB, Bittencourt ZZLC, Ribeiro Alves MAVF: Prevalência da nefropatia diabética em pacientes adultos com insuficiência renal crônica terminal. *Rev Ass Med Bras* 1995; 41:353-356.
5. World Health Organization. The World Health Report 1997.
6. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T: The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 590-596.

7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
9. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320:1161-1165.
10. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC: Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:438-443.
11. Canani LH, Gerchman F, Gross JL: Increased familial history of arterial hypertension, coronary heart disease, and renal disease in Brazilian type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:1545-1550.
12. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ: Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br Med J* 1987; 295:515-517.
13. Krolewski AS, Canessa M, Warran JH, Laffel LMB, Christlieb AR, Knowler WC, Rand LI: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318:140-145.
14. Lopes de Faria JB, Friedman R, Tariq T, Viberti GC: Prevalence of raised sodium-lithium countertransport activity in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41: 877-882.
15. Canessa M, Adragna N, Solomon H, Connolly TM, Tosteson BS, Tosteson DC: Increased sodium-lithium countertransport in red cell of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1980; 302:772-776.
16. Hasstedt SJ, Wu LL, Ash KO, Kuida H, Williams RR: Hypertension and sodium-lithium countertransport in Utah pedigrees: evidences for major-locus inheritance. *Am J Hum Genet* 1988; 43:14-22.
17. Monciotti CG, Semplicini A, Morocutti A, Maioli M, Cipollina MR, Barzon I, Palaro C, Brocco E, Trevisan M, Fioretto P, Crepaldi G, Nosadini R: Elevated sodium-lithium countertransport activity in erythrocytes is predictive of the development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetologia* 1997; 40:654-661.
18. Cooper ME, Allen TJ, O'Brien RC, Macnullan PA, Clarke B, Jerums G, Doyle AE: Effects of genetic hypertension on diabetic nephropathy in the rat: functional and structural characteristics. *J Hypertens* 1988; 6:1009-1016.
19. Okamoto K, Tabei R, Fukushima M, Nosaka S, Yamori Y, Ichijima K, Haebara H, Matsumoto M, Maruyama T, Suzuki Y, Tamegai IM: Further observations of the development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jap Circ J* 1966; 30:703-716.
20. Lopes de Faria JB, Zoukhri D, Lorenzi M: Mesangial cells abnormalities in spontaneously hypertensive rats before the onset of hypertension. *Kidney Int* 1997; 52:387-392.
21. Lopes de Faria JB, Silveira LA: Increased renal cell proliferation in spontaneously hypertensive rats before the onset of hypertension. *Nephron* 2002; 91:170-172.
22. Jones SC, Saunders HJ, Qi W, Pollock CA: Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia* 1999; 42:1113-1119.
23. Righetti AE, Boer-Lima PA, Lopes de Faria JB: The presence of genetic hypertension stimulates early renal accumulation of fibronectin in experimental diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44:2088-2091.
24. Pavan MV, Ghini B, Castro M, Lopes de Faria JB: Prevention of hypertension attenuates albuminuria and renal expression of fibronectin in diabetic spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol* 2003; 23:422-428.
25. Lehfeld L, Ghini B, Silveira LA, Lopes de Faria JB: Early blood pressure normalization independent of the class of antihypertensive agent prevents augmented renal fibronectin and albuminuria in experimental diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res* (in press).
26. Al-Douahji M, Brugarolas J, Brown PAJ, Stehman-Breen CO, Alpers CE, Shankland SJ: The cyclin kinase inhibitor p21WAF1/CIP1 is required for glomerular hypertrophy in experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56:1691-1699.
27. Mogensen CE, Andersen MJF, Denmark A: Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 1973; 22:706-712.
28. Wolf G, Schroeder R, Thaiss F, Ziyadeh FN, Helmchen U, Stahl RAK: Glomerular expression of p27Kip1 in diabetic db/db mouse: role of hyperglycemia. *Kidney Int* 1998; 53:869-879.
29. Silveira LA, Bacchi CE, Pinto GA, Lopes de Faria JB: The genetics of hypertension modifies response in renal cell replication induced by experimental diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1529-1534.
30. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, Iglesias-de la Cruz MC, Hong SW, Isono M, Chen S, McGowan TA, Sharma K: Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antibody in db/db diabetic mice. *PNAS* 2000; 97:8015-8020.
31. Awazu M, Omori S, Ishikura K, Hida M, Fujita H: The lack of cyclin kinase inhibitor p27Kip1 ameliorates progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:699-708.

USO DE ALGORITMOS CLINICOS PARA MEJORAR EL FUNCIONAMIENTO DE LAS PRACTICAS MEDICAS EN PACIENTES SOMETIDOS A NEFRECTOMIA RADICAL



Columnista Experto de SIIC
Dr. Phei Lang Chang

Chair, Dept. of Surgery. Urology, Medical informatics, Bioinformatics.

Introducción

En 1995, la compañía Merit Behavioral Care (MBC) en Massachusetts, se enfocó inicialmente en las medidas de rendimiento de los resultados del diagnóstico y tratamiento de los pacientes.^{1,2} La importancia de las medidas de desempeño es creciente en los sistemas de atención sanitaria global y muchos profesionales de la salud han diseñado e implementado sistemas de medición para el logro de diversos objetivos.^{3,4} Los algoritmos clínicos se elaboraron para asegurar que todos los pacientes sean tratados de modo estandarizado. Se describieron algunas variaciones en el funcionamiento cuando se implementaron los algoritmos clínicos. Estas variaciones contribuyen a las diferencias en las decisiones en la práctica médica que afectan en forma diversa los resultados de salud. Los algoritmos clínicos no producen cambios por sí solos; de modo que las mediciones de rendimiento de las prácticas son extremadamente importantes en la mejoría del proceso y calidad de atención.^{5,9} Este estudio comparó las mediciones de desempeño previas y posteriores a la implementación de los algoritmos clínicos para la nefrectomía radical¹⁰ y evaluó los efectos de su instrumentación en la mejora en el funcionamiento de las prácticas.

Materiales y métodos

Desde abril de 1997, el equipo para la elaboración de algoritmos clínicos del Chang Gung Memorial Hospital preparó un algoritmo clínico para la nefrectomía radical. El algoritmo clínico se creó en formato papel para los tres años y en formato web para el cuarto año. Los pacientes se clasificaron en cinco grupos: grupo 1, entre abril de 1996 a marzo de 1997, antes de la implementación de los algoritmos clínicos; grupo 2, entre abril de 1997 y marzo de 1998; grupo 3, entre abril de 1998 y marzo de 1999; grupo 4, entre mayo de 1999 y junio de 2000, y grupo 5, entre julio de 2000 y agosto de 2001. Los individuos de los grupos 2, 3 y 4 se trataron sobre la base del algoritmo clínico impreso, mientras que los del grupo 5 con el informatizado. El algoritmo clínico para la nefrectomía radical incluyó programas diarios especiales para las actividades de los pacientes, consultas, planes para el egreso, medicamentos, nutrición, apoyo psicosocial, enseñanza, pruebas de laboratorio, tratamientos y variaciones. La guía fue publicada previamente.^{11,12}

En el departamento de urología, la cirugía se efectuó generalmente al segundo día del ingreso hospitalario, dependiendo de la agenda del cirujano. Todas las pruebas preoperatorias se completaron el día del ingreso. Se administraron líquidos endovenosos desde la mañana del día de la cirugía y generalmente en forma continua, hasta que se aseguró la tolerancia oral posoperatoria de los pacientes. Una hora antes de la cirugía y luego continuamente después de ésta, se administraron antibióticos endovenosos; una vez que los individuos comenzaron a alimentarse en el posoperatorio se pasó a antibióticos por vía oral. Generalmente, luego de la nefrectomía radical, los pacientes recibieron analgesia controlada (PCA) en forma continua. Antes de la nefrectomía radical, se colocó rutinariamente una sonda Foley, que se removió uno o dos días después de la cirugía. En Taiwan, si una persona reingresa al hospital con el mismo diagnóstico dentro de las dos semanas del egreso, los costos de internación no pueden ser reclamados al sistema nacional de seguros de salud (*National Health Insurance [NHI] system*). Próximamente, este período será extendido a un mes. Por eso, este estudio definió como medida de rendimiento la readmisión dentro del mes del egreso hospitalario por la misma patología.

Para evaluar el efecto de la implementación del algoritmo clínico para la nefrectomía radical en el funcionamiento de la práctica médica se identificaron las siguientes doce medidas de desempeño como factores indicadores: 1) los días entre el ingreso hospitalario y la operación, 2) la administración de líquidos endovenosos, 3) el suministro de antibióticos endovenosos, 4) el número de pacientes que requirió transfusiones de sangre, 5) el tratamiento del dolor agudo

posoperatorio, 6) la duración de la colocación de la sonda Foley, 7) la duración del drenaje de la herida, 8) la tasa de complicaciones mayores, 9) la tasa de mortalidad hospitalaria, 10) la duración promedio de la estadía hospitalaria, 11) el promedio de los costos hospitalarios y 12) la tasa de readmisión dentro del mes. Para evaluar la significación estadística de las variaciones en las características demográficas entre los grupos se efectuó la prueba de χ^2 . Además, se realizó la prueba *t* de Student para comparar los resultados del tratamiento antes de la implementación del algoritmo clínico y después de ésta.

Resultados

El número de pacientes ingresados para la realización de nefrectomía radical fue 37 en el grupo 1; 47 en el 2; 55 en el 3; 61 en el 4, y 63 en el 5. Los cinco grupos no difirieron significativamente ($p = 0.608$) en el número de sujetos. La edad media de los enfermos ($p = 0.574$) y las proporciones de hombres y mujeres ($p = 0.289$) tampoco difirieron significativamente entre los grupos. En la tabla 1 se muestran los detalles. En este estudio, 8 de las 12 medidas de rendimiento mejoraron significativamente luego de un año de la implementación del algoritmo clínico y se mantuvieron continuamente durante los siguientes 3 años. Durante la aplicación del algoritmo informático, 3 medidas de desempeño –los días entre el ingreso del paciente y la cirugía, la administración de líquidos endovenosos y la de antibióticos endovenosos– mejoraron en comparación con el tercer año. El número de enfermos que requirieron transfusiones de sangre, la existencia de complicaciones importantes, la mortalidad hospitalaria y la readmisión dentro del mes, permanecieron sin cambios antes de la implementación del algoritmo y después de administrado. En la tabla 2 se muestran los detalles. La duración promedio de la estadía hospitalaria fue de 11.4 días antes de la instrumentación del algoritmo y se redujo significativamente ($p = 0.0048$) a 9.8 días un año después de la implementación. Durante los siguientes 3 años de aplicación del algoritmo, la duración promedio de la estadía hospitalaria permaneció sin cambios. Los costos de internación promedio también se redujeron significativamente ($p = 0.001$) y permanecieron bajos en los años siguientes a la implementación del algoritmo.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes sometidos a nefrectomía radical

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Valor de p
No. Pacientes	37	47	55	61	63	0.608
Edad media	58	60	62	58	56	0.574
No. Hombres	20	21	34	39	38	
No. Mujeres	17	26	21	22	25	

Las proporciones de hombres y mujeres no muestran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.289$).

Tabla 2

Discusión

Generalmente, las medidas de desempeño se emplean como herramientas para valorar la mejora en la calidad de atención² y cumplen un papel creciente en el ámbito de la cirugía moderna. En 2003, Stark comunicó que las medidas de rendimiento se asignaron a todo el equipo más que a los miembros en forma individual y que si se aplican cuidadosamente tienen numerosas ventajas para mejorar la atención de los pacientes.¹³ En la práctica de la osteopatía se utilizaron los datos de la Encuesta Nacional de Atención Médica (*National Medical Care Survey*) para validar la evaluación de habilidades clínicas en el desempeño de los médicos osteópatas.¹⁴ En cirugía laparoscópica se empleó una valoración de los recursos de rendimiento básico de los profesionales para predecir el desempeño quirúrgico.¹⁵ Los algoritmos clínicos son herramientas populares para el control de calidad y resultados. La implementación de estos algoritmos puede mejorar la efectividad del tratamiento al minimizar el espectro de decisiones terapéuticas.¹⁶ De este modo, este estudio utilizó medidas de desempeño para evaluar la capacidad de los algoritmos clínicos para mejorar el funcionamiento práctico en la nefrectomía radical.

La compañía MBC valoró el rendimiento sobre la base de cuatro dimensiones de la atención, incluso los resultados clínicos, la utilización, el desempeño técnico y la satisfacción de los pacientes.¹ Las medidas de rendimiento usadas en este estudio comprendieron los resultados clínicos, la utilización y el desempeño técnico. Las medidas de desempeño se emplearon para evaluar las dimensiones de la atención y brindar resultados objetivamente válidos. Las medidas de resultados clínicos incluyeron las referencias de los médicos y de los pacientes.¹⁷ En este ensayo, el tratamiento del dolor agudo posoperatorio fue un resultado referido por el paciente y se consideró una medida clínica subjetiva. Los resultados informados por los médicos incluyeron la administración de líquidos y antibióticos endovenosos, la duración de la colocación de la sonda Foley, la duración del

drenaje de la herida, el requerimiento de transfusiones de sangre, la tasa de complicaciones importantes, la tasa de mortalidad hospitalaria y la tasa de readmisión dentro del mes. Generalmente las medidas de utilización incluyen: las unidades de servicio, el costo promedio por unidad, los días de tratamiento, el costo total del tratamiento y el costo anual de la terapia por paciente.¹ Este estudio empleó como medidas de utilización los días entre el ingreso y la cirugía, la duración promedio de la estadía hospitalaria y los costos promedio de internación. En la nefrectomía radical, los días recomendados entre la admisión y la cirugía fueron menos de dos. El paciente ingresó al hospital un día antes de la cirugía. Cuando no se pudieron completar las pruebas preoperatorias antes de la intervención quirúrgica, ésta se pospuso y se extendió la estadía hospitalaria. De este manera, las mediciones de los días entre la admisión y la cirugía pueden emplearse para valorar el efecto de la implementación de algoritmos clínicos sobre la duración de la estadía hospitalaria. En este ensayo, las mediciones de los días entre el ingreso y la nefrectomía radical se redujeron significativamente luego de la instrumentación del algoritmo clínico. En los grupos 2, 3 y 4 estas medidas se mantuvieron en el mismo nivel, mientras que en el grupo 5, los días entre la admisión y la intervención quirúrgica disminuyeron progresivamente por la modificación del algoritmo, que permitió que los pacientes ingresasen el día de la cirugía. Los días de administración de líquidos endovenosos se redujeron significativamente luego de la implementación del algoritmo y también hubo una disminución del empleo de antibióticos endovenosos debido a que se administraron concurrentemente con los líquidos. La disminución en el suministro de líquidos y antibióticos redujo los costos médicos del paciente. De este modo, las medidas de administración de líquidos y antibióticos pueden usarse para valorar el efecto de la implementación del algoritmo sobre los costos hospitalarios. En el grupo 5, estas dos medidas también disminuyeron continuamente debido a la modificación del algoritmo. Generalmente, luego de la nefrectomía radical, se administró PCA continuamente por 3 días y se suspendió cuando los enfermos eran capaces de tolerar el dolor posoperatorio. Gracias a la educación preoperatoria de los pacientes basada en las recomendaciones del algoritmo clínico, el tratamiento del dolor agudo posquirúrgico se redujo significativamente. La colocación de la sonda uretral se llevó a cabo durante la nefrectomía radical y después de ésta. Comúnmente, los enfermos experimentaron incomodidad luego de recuperarse de la anestesia general. Cuando se mantiene una sonda Foley en su sitio durante un largo período de tiempo, es probable la aparición de infección, incrustación y formación de estrecheces. Con el objeto de evaluar el efecto de la implementación del algoritmo clínico sobre la calidad de atención médica, en este ensayo se midió la duración de la colocación de la sonda Foley y se evidenció que luego de su instrumentación, la duración del sondaje se redujo significativamente. Debido a las bajas tasas de complicaciones y mortalidad en la cirugía urológica, no hubo diferencias significativas entre los pacientes con necesidad de transfusiones de sangre, las tasas de complicaciones importantes, de mortalidad hospitalaria y de readmisión dentro del mes, antes la aplicación del algoritmo clínico y después de aplicado. Las complicaciones importantes se refieren a las asociadas con reacciones sistémicas. Este estudio utilizó la tasa de complicaciones importantes más que la tasa de complicaciones hospitalarias para evitar la confusión con la duración del drenaje de la herida secundario a la infección de la herida. Recientemente, algunos investigadores se centraron en el análisis de la variación del desempeño en la práctica de la atención médica, que puede contribuir a las variaciones observadas en las tasas de los procedimientos, costos y resultados.¹⁸⁻²² Los algoritmos clínicos a menudo brindan recomendaciones apropiadas sobre el tratamiento y disminuyen la variación en la práctica médica. La atención del paciente de acuerdo con las sugerencias de los algoritmos clínicos puede mejorar el desempeño práctico y la calidad de la asistencia médica. Este estudio concluyó que la implementación de un algoritmo clínico para la nefrectomía radical mejoró el funcionamiento de las prácticas tales como los procedimientos terapéuticos, disminuyó la duración de la estadía hospitalaria, redujo los costos y mejoró los resultados. Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spath PL. Beyond clinical paths: advanced tools for outcomes management. American Hospital Publishing, Inc., Chicago, 1997.
2. Eisen SV, Dill DL, Grob MC. Reliability and validity of a brief patient-instrument for psychiatric outcome evaluation. *Hospital and Community Psychiatry*. 1994; 45:242-47.
3. Mannion R, Goddard M. Performance measurement and improvement in health care. *Appl Health Econ Health Policy*. 2002; 1(1):13-23.
4. Staker LV. Teaching performance improvement: an opportunity for continuing medical education. *J Contin Educ Health*

- Prof. 2003 Spring; 23 Suppl 1:S34-52.
5. Beitsch LM, Grigg CM, Mason K, Brooks RG. Profiles in courage: evaluation of Florida's quality improvement and performance measurement system. *J Public Health Manag Pract.* 2000; 6:31-41.
 6. Keyes MA. CONQUEST 2.0: an emerging clinical performance measurement tool. *J Healthc Qual.* 2000; 22:29-36.
 7. Chang PL, Lee SHH, Hsieh ML, Huang ST, Tsui KH, Lai RH. Improvement of practice performance in urological surgery via clinical pathway implementation. *World J Urol.* 2002; 20: 213-8.
 8. Kmetik KS, Williams JR, Hammons T, Rosof BM. The American Medical Association and physician performance measurement: information for improving patient care. *Tex Med.* 2000; 96:80-3.
 9. Nelson EC, Splaine ME, Godfrey MM, Kahn V, Hess A, Batalden P, Plume SK. Using data to improve medical practice by measuring processes and outcomes of care. *Jt Comm J Qual Improv.* 2000; 26:667-85.
 10. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1963; 89:37- 42.
 11. Chang PL, Li YC, Lee SH. The differences in health outcomes between Web- based and paper-based implementation of a clinical pathway for redical nephrectomy. *BJU Int.* 2002; 90:522-8.
 12. Chang PL, Wang TM, Huang ST, Hsieh ML, Chuang YC, Chang CH. Improvement of health outcomes after continued implementation of a clinical pathway for radical nephrectomy. *World J Urol.* 2000; 18:417-21.
 13. Stark JF, Stark J. Performance measurement in congenital heart surgery: benefits and drawbacks. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2003; 6:171-83.
 14. Boulet JR, Gimpel JR, Errichetti AM, Meoli FG. Using National Medical Care Survey data to validate examination content on a performance-based clinical skills assessment for osteopathic physicians. *J Am Osteopath Assoc.* 2003 May; 103(5):225-31
 15. Gettman MT, Kondraske GV, Traxer O, Ogan K, Napper C, Jones DB, Pearle MS, Cadeddu JA. Assessment of basic human performance resources predicts operative performance of laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg.* 2003 Sep; 197(3):489-96.
 16. Spath PL. Clinical paths: tools for outcomes management. American Hospital Publishing, Inc, Chicago, Illinois, 1994.
 17. Spath PL. Medical effectiveness and outcomes management: methods and case studies. American Hospital Publishing, Inc, Chicago, Illinois, 1996.
 18. Ashton CM, Petersen NJ, Soucek J, Menke TJ, Yu HJ, Pietz K, Eigenbrodt ML, Barbour G, Kizer KW, Wray NP. Geographic variations in utilization rates in veterans affairs hospital and clinics. *N Engl J Med.* 1999; 340: 32-9.
 19. Heller RF, O'Connell RL, Lim LLY, Atallah A, Lanas F, Joshi P, Tatsanavivat P. Variation in stated management of acute myocardial infarction in five countries. *Int J Cardiol.* 1999; 68: 63-7.
 20. Wildschut HIJ, Hoop-Bender PT, Borkent-Polet M, Traas H, Van Agt HME, De Kroon MLA, Van Der Maas PJ. Practice variation of test procedures reportedly used in routine antenatal care in The Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scandd.* 1999; 78: 27-32.
 21. Fennerty MB, Lieberman DA, Vakil N, Magaret N, Faigel DO, Helfand M. Effectiveness of Helicobacter Pylori therapies in a clinical practice setting. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1562-6.
 22. Franks P, Zwanziger J, Mooney C, Sorbero M. Variations in primary care physician referral rates. *Health Serv Res.* 1999; 34: 323-9.