

Continúa la epidemia de tuberculosis asociada al sida



Juan Carlos Castagnino, «Mitin», acrílico sobre tela, 110 x 125 cm, 1968.

«El incremento de cepas de Mycobacterium tuberculosis resistentes y multirresistentes y la aparición de cepas extensamente multirresistentes conlleva un grave riesgo para la salud pública mundial y en el nivel clínico asistencial.»

Humberto A. Metta, Columnista Experto de SIIC (especial para SIIC), Buenos Aires, Argentina. Pág. 414

Expertos invitados

Revisiones

Revisan los mecanismos cerebrales que intervienen en la toma de decisiones

José M. Martínez Selva, Murcia, España. Pág. 409

Uma revisão do tratamento com corticosteróides da distrofia muscular de Duchenne

David Feder, San Pablo, Brasil. Pág. 418

La eficacia de la terapia de movimiento inducido por restricción se relaciona con la neuroplasticidad

Lynne V. Gauthier, Birmigham, EE.UU. Pág. 423

Alternativas terapéuticas para la insuficiencia cardíaca en los ancianos

Francisco Ruiz Ruiz, Zaragoza, España. Pág. 428

Originales

La restricción de la politerapia antipsicótica en una institución estatal se asoció con mejor desempeño de los psiquiatras

Jeffrey Nuremberg, Newark, EE.UU. Pág. 432

La apnea obstructiva del sueño debe evaluarse en la altitud en que viven los pacientes

David Patz, Grand Junction, EE.UU. Pág. 435

Describen la experiencia cubana en el uso racional de medicamentos en pediatría

Imti Choonara, Derby, Reino Unido. Pág. 440

Analizan la calidad de vida de los padres de enfermos con síndrome de Wolfram

Gema Esteban Bueno, Málaga, España. Pág. 444

Protocolo de estudio del retraso mental de origen genético

Irene Madrigal Bajo, Barcelona, España. Pág. 449

Entrevistas de ACiE

“El SERUMS es un servicio a nuestro país”

Marco Cáceres, Lari, Perú. Pág. 453

Entrevistas a Expertos

Áreas promisorias de investigación en cáncer avanzado de cuello uterino

Krishnansu S. Tewari, Orange, EE.UU. Pág. 454

Papelnet SIIC

Actualización de las normas sobre educación para el autocontrol de la diabetes

Martha Funnell, Ann Arbor, EE.UU. Pág. 457

Eficacia de las drogas estimulantes y no estimulantes para el tratamiento de los adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Philip Hazell, Sydney, Australia. Pág. 457

Crónicas de autores. Pág. 459

Casos clínicos. Pág. 464

Más Papelnet SIIC, [pág. 458](#)



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SIIC generated innovative productions such as Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, the news agency Sistema de noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

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

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

los principales entre la oferta masiva de información.

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

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

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

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

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

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

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

SIIC veröffentlicht wissenschaftliche Information über Medizin und Gesundheit in spanischer und portugiesischer Sprache.

Verfügt über die notwendige Erfahrung und Organisation, um ihre Arbeit zu vollbringen, die von Sachverständigen, offizielle Vereinigungen, wissenschaftliche Vereine, öffentliche und private Unternehmen der Region und der Welt anerkannt ist.

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

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

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

SIIC verfügt über einen auserwählten Verfasserausschuss von Ärzten, der mit objektiver Redaktionstechnik ausgebildet wird. Gründet im Jahre 1992 das Internationale Netz wissenschaftlicher Vertreter, dem heute über 200 Fachleute angehören. Ihre Aufgabe ist es, neue wissenschaftliche Information an Ort und Stelle aufzugreifen.

Hält ständigen Kontakt zu strategischen wissenschaftlichen Medien, um unverzüglich die spezialisierte Information für die erforderlichen Aktivitäten zu erhalten.

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

Erschuf neue Werke wie Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud (i) Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC im Internet ist ein Beispiel für die ständige Entwicklung und Evolution die diese Organisation kennzeichnen.

Versión en alemán, colaboración:
Dr. Emilio Schlump
Columnista Experto SIIC

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

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

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

informação no lugar e momento em que ela se produz.

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

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

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

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

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

La SIIC pubblica manoscritti originali e nuovi, scritti da prestigiosi ricercatori che sono stati specificamente invitati a scrivere sull'argomento. La SIIC promuove la ricerca scientifica tra i paesi della regione e contribuisce alla sua diffusione attraverso i propri mezzi di comunicazione e le istituzioni scientifiche affiliate.

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

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

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

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

La SIIC ha costituito innovativi sistemi quali Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

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

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

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

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

En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agência Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

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

Versión en português, colaboración:

Nelson P. Bressan
Secretario de Redacción SIIC
(portugués)

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

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

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

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

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

Dispose d'un comité de rédaction médical qualifié.

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

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

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

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

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

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

Misión y Objetivos

Salud(i)Ciencia publica artículos originales, revisiones, casos clínicos, crónicas objetivas, entrevistas y otros documentos en los que participan reconocidos investigadores de la región y el mundo. Adhiere a los principales consensos y requisitos internacionales que regulan la producción autoral y editorial de documentación científica biomédica.

Somete su contenido a revisión científica editorial, externa e interna. Incluye la breve sección *Colegas informan* en la que se editan resúmenes de novedades seleccionadas provistas por editoriales colegas del mundo.

Salud(i)Ciencia fomenta la actualización y formación científica continua de la comunidad médica de habla hispana y portuguesa. Promociona y divulga la investigación regional en medicina y salud. Edita aquellos trabajos cuya calidad es confirmada por los profesionales asesores que intervienen en la selección y juzgamiento de los documentos que se publican.

La revista Salud(i)Ciencia invita a destacados autores de todo el mundo, especialistas en materias de interés para los colegas de habla hispana y portuguesa, para que presenten sus estudios inéditos a la amplia comunidad biomédica que representa. Las investigaciones escritas en inglés, luego de aprobadas, son traducidas al castellano o portugués por profesionales integrantes del cuerpo de traductores especializados de la institución. Los artículos son sometidos a controles de calidad que aseguran su fidelidad a los textos originales.

Salud(i)Ciencia promociona el castellano y el portugués por ser las lenguas predominantes de Iberoamérica, considerándolas irremplazables en la transmisión y comprensión unívoca para el estudio y actualización científica de la mayoría de los profesionales que habitan la región.

El contenido científico de Salud(i)Ciencia es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Las empresas e instituciones que contratan las páginas donde se publican los avisos publicitarios son únicos responsables de la información que contienen.

Las obras de arte de la presente edición han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases*
Pág. 473 - Carlos Orduña Barrera, "Vendedor de dulces", óleo sobre tela, 2006; pág. 474 - Enrique Grau, "Niños en la oscuridad" (detalle), óleo sobre tela, 1960; pág. 480 - Alfredo Guttero, "Cargadores ligures" (detalle), lápiz graso, óleo y tiza sobre tela, 1926.



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



Artículo completo en www.siic.info

SIIC publica ocho números por volumen comprendido entre marzo y abril del año siguiente. Los ejemplares se distribuyen por correo aéreo o de superficie a los suscriptores de Iberoamérica y el *Resto del Mundo*.

Suscripción anual

Argentina (pesos argentinos): Institucional, \$ 310; Profesionales, \$ 380; Residentes, \$ 180.

Países del Mercosur: Institucional, u\$s 250; Profesionales, u\$s 180; Residentes, u\$s 140.

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

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

Los pagos pueden efectuarse mediante tarjetas de crédito de circulación internacional y por medio de transferencias o giros bancarios. Para mayor información comunicarse con Investigación+Documentación S.A., empresa responsable, productora gráfica y propietaria de Salud(i)Ciencia y representante comercial exclusiva de SIIC: i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

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

Reproducciones de contenido

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

Los interesados que requieran múltiples reproducciones o copias sistemáticas de artículos o segmentos de la revista Salud(i)Ciencia, con fines comerciales, educativos o personales, deberán comunicarse previamente con Investigación+Documentación S.A.: i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

Salud*i*Ciencia

órgano de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
(SIIC)

Año XVII, Volumen 17, Número 5 - Mayo 2010

Publicación disponible en
www.siicsalud.com/main/salicienew.htm

Salud(i)Ciencia es indizada por
Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch) y Journal
Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), Base de Datos LILACS, Latindex, Catálogo Latindex,
Ullrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

Buenos Aires - Madrid - México DF - San Pablo - Barcelona

Rafael Bernal Castro
Director Editorial

Prof. Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Dr. Marcelo Corti
Dirección Científica

Consejo Editorial (Editorial Board)

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

- Prof. Dr. Elías N. Abdala**, Psiquiatría, Psiconeuroendocrinología. Profesor Titular Universidad del Salvador, Buenos Aires (BA), Argentina (Arg.).
- Dr. Miguel Allevato**, Dermatología. Profesor Titular de Dermatología, Fundación Barceló, BA, Arg.
- Prof. Dr. Michel Batlouni**, Cardiología. Professor de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil.
- Prof. Dr. Pablo Bazerque**, Medicina Farmacéutica. Profesor Extraordinario Emérito, Universidad de Buenos Aires (UBA), BA, Arg.
- † **Prof. Dr. Carlos Bertolasi**, Cardiología. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina, BA, Arg. Consultor Honorario de SIIC.
- Dra. Daniela Bordalejo**, Psiquiatra, BA, Arg. Coordinadora Científica Colección Trabajos Distinguidos (TD) Salud Mental.
- Dr. Itzhak Brook**, Profesor de Pediatría, Departamento de Pediatría, Georgetown University School of Medicine, Washington DC, EE.UU.
- Dr. Oscar Bruno**, Endocrinólogo. Profesor Titular Consulto de Medicina, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Director Científico TD Neuroendocrinología.
- Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi**, Medicina Interna. Decano de la Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Rafael Castro del Olmo**, Traumatología. Hospital Universitario de la Clínica de la Virgen de la Macarena, Sevilla, España.
- Dr. Juan C. Chachques**, Cirugía Cardiovascular. Director de Investigación Clínica y Quirúrgica del Departamento de Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Pompidou y Broussais, París, Francia
- Prof. Dr. Reinaldo Chacón**, Oncología. Director Académico, Jefe Servicio de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, BA, Arg.
- Dr. Boonsri Chanrachakul**, Profesor Adjunto y Consultor, Especialista en Medicina Materno Fetal. Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tailandia
- Dr. Luis A. Colombato**, Gastroenterología, Hepatología. Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Británico de Buenos Aires, BA, Arg.
- Prof. Dr. Marcelo Corti**, Infectología. Jefe de División VIH/SIDA Hospital de Enfermedades Infecciosas «Francisco J. Muñiz», BA, Arg.
- Dr. Carlos Crespo**, Cardiología. Hospital Italiano Garibaldi, BA, Arg.
- Dr. Jorge Daruich**, Hepatología. Jefe de Hepatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg. Director Científico Colección Temas Maestros (TM) Hepatitis.
- Prof. Dra. Perla David Gálvez**, Profesor Asociado de Pediatría, División Ciencias Médicas Sur. Neuróloga Infantil, Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital «Dr. Exequiel González Cortés», Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile
- Dr. Eduardo de la Puente**, Farmacólogo, BA, Arg. Director Científico TD Medicina Farmacéutica.
- Dr. Ricardo del Olmo**, Neumonólogo, BA, Arg. Director Científico TD Medicina Respiratoria.
- Dra. Blanca Diez**, Pediatría. Comité de Oncología, Sociedad Argentina de Pediatría, BA, Arg.
- Dr. Bernardo Dosoretz**, Oncología. Comité de Radioterapia de la Asociación Médica Argentina, BA, Arg.
- Dr. Ricardo Drut**, Anatomía Patológica y Pediatría. Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Arg.
- Dr. Gastón Duffau Toro**, Profesor Titular de Pediatría. Director de Investigación para Médicos en el Programa de Especialización en Pediatría. Presidente de la Comisión de Evaluación Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Dr. Juan Enrique Duhart**, Medicina Interna. Profesor consultor, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Roberto Elizalde**, Ginecología, BA, Arg. Director Científico TD Obstetricia y Ginecología.
- Prof. Dr. Miguel Falasco**, Clínica Médica. Asociación Médica Argentina, BA, Arg.
- Prof. Dr. Germán Falke**, Pediatría. Profesor Consulto, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Andrés J. Ferreri**, Departamento de Radioquimioterapia, San Raffaele H Scientific Institute, Milán, Italia
- † **Prof. Dr. Pedro Figueroa Casas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.
- Dr. Juan Gagliardi**, Cardiología. Coordinador de Unidad Coronaria de la Clínica del Sol, BA, Arg. Director Científico TD Factores de Riesgo.
- Prof. Dr. Jorge García Badaracco**, Psiquiatría. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de la Fundación Favaloro, BA, Arg.
- Dr. J. G. de la Garza Salazar**, Oncohematología. Ex Presidente del Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México.
- Dra. Estela Giménez**, Toxicología. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, BA, Arg.
- Dra. Rosália Gouveia Filizola**, Profesora Adjunto IV de Endocrinología. Hospital Universitário Lauro Wanderley. Universidad Federal da Paraíba UFPB, Joao Pessoa, Brasil.
- Dra. Liliana Grinfeld**, Cardiología. Presidente de la Fundación Cardiológica Argentina, BA, Argentina.
- Prof. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell**, Cirujano General. Presidente del Consejo de Ética Médica, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Alfredo Hirschon Prado**, Cardiología. Rosario, Arg. Director Ejecutivo TD Cardiología.
- Dr. Rafael Hurtado**, Hematología. Hematólogo titular, Director General Hematología-Oncología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.
- Dr. Mark R. Hutchinson**, Director del Servicio de Medicina del Deporte, Universidad de Illinois, Department of Orthopaedics, Chicago, EE.UU.
- Prof. Dr. León Jaimovich**, Dermatología. BA, Arg.
- † **Dra. Silvia Jovtis**, Oncología. Jefe del Servicio de Oncología, Complejo Médico Policial Churrucá-Visca, BA, Arg.
- Dr. Gary T. C. Ko**, Director del Centro Endocrinológico y de Diabetes, Departamento de Medicina, Nethersole Hospital, Tai Po, NT, Hong Kong, China
- Dra. Vera Koch**, Jefe de Unidad de Nefrología Pediátrica. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidad de São Paulo, San Pablo, Brasil
- Dr. Miguel A. Larguía**, Pediatría. Jefe de División Neonatología del Hospital Materno Infantil «Ramón Sardá», BA, Arg.

- Dr. Oscar Levalle**, Endocrinólogo, BA, Arg. Director Científico Claves de Endocrinología
- Dr. Daniel Lewi**, Oncólogo. Servicio de Oncología, Hospital Fernández, BA, Arg. Director Científico TD Oncología
- Prof. Dr. Antonio Lorusso**, Ginecología. Director de la Escuela de Obstetricia y Ginecología de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, Arg.
- Dra. Zulema Man**, Osteoporosis y Osteopatías Médicas. Directora Médica, Centro Tiempo, BA, Arg.
- Prof. Dr. Néstor P. Marchant**, Psiquiatría. Director Médico del Hospital Dr. Braulio A. Moyano y Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras, BA, Arg.
- Prof. Dr. Olindo Martino**, Infectología. Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Jorge Máspero**, Neumonólogo, BA, Arg. Director Científico TM Asma.
- Dr. Carlos Mautalén**, Endocrinología y Osteopatías Médicas. Médico Consultor del Servicio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas José de San Martín; Departamento de Endocrinología, UBA, BA, Arg.
- Dr. Pablo Mazure**, Gastroenterología. Director Honorario de la Revista Acta Gastroenterológica Latinoamericana, Sociedad Argentina de Gastroenterología, BA, Arg.
- Dr. José María Méndez Ribas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología y Director del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg.
- Dr. Alberto Monchablón Espinoza**, Psiquiatría. Profesor Regular Adjunto del Departamento de Salud Mental y Profesor a cargo de la Unidad Docente Hospital «Braulio A. Moyano»; Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Director Científico TD Salud Mental.
- Dr. Oscar Morelli**, Nefrología. Sociedad Argentina de Medicina Interna; Hospital Francés, BA, Arg.
- Prof. Dra. Amelia Musacchio de Zan**, Psiquiatría. Directora de la Comisión de Psiquiatría del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos (CCPM), Directora de la Carrera de Especialización en Psiquiatría, Unidad Académica Hospital Borda, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Directora Científica Claves de Psiquiatría.
- Prof. Dr. Roberto Nicholson**, Ginecología. Fundación E. Nicholson, BA, Arg.
- Dr. Yasushi Obase**, Post doctoral fellow, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki. Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japón.
- Prof. Dr. Domingo Palmero**, Neumotisiología. Prof. Titular de Neumonología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- Prof. Dr. Omar J. Palmieri**, Infectología. Profesor Titular Consulto de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Rodolfo Sergio Pasqualini**, Ginecología. Fundador y Director Médico del Instituto Médico Halitus, BA, Arg.
- Dr. Santiago Pavlovsky**, Hematología. Miembro asesor desde 2002 del *International Network for Cancer Treatment and Research*, Bruselas, Bélgica; Director Científico de Fundación Argentina contra la Leucemia, BA, Arg.
- † **Prof. Dr. Jorge A. Pilheu**, Neumonología. Profesor Titular y Profesor Consultor de Tisioneumonología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Eduardo Pro**, Medicina Interna. Tecnología Educativa, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Prof. Dra. María Esther Río**, Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, BA, Arg.
- Dr. Dina E. E. Rizk**, Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al-Ain, Emiratos Arabes Unidos.
- Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata**, Profesor Titular y Director del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Directivo, Facultad de Medicina, UBA; Director de la Unidad Docente Académica (UDA) del Hospital Garrahan, BA, Arg. Director Científico TD Pediatría
- Dr. Gonzalo Rubio**, Oncología. Fundación Dr. Estévez, BA, Arg.
- Dra. Graciela B. Salis**, Gastroenterología. Directora del Curso de Posgrado de Gastroenterología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- Dr. Ariel Sánchez**, Endocrinología, Genética. Centro de Endocrinología, Rosario, Arg.
- Dr. Miguel San Sebastián**, Investigador en el Instituto de Epidemiología y Salud Comunitaria «Manuel Amunárriz», Quito, Ecuador
- Dr. Amado Saúl**, Dermatología. Consultor Técnico del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, México DF, México.
- Dra. Graciela Scagliotti**, Obstetricia, BA, Arg. Directora Científica TD Obstetricia y Ginecología.
- Prof. Dra. Elsa Segura**, Epidemiología. Instituto Fatala Chaben, Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas, BA, Arg.
- Dra. Sunita Sharma**, Lecturer in Pharmacology Department, Indira Gandhi Government Medical College & Mayo Hospital, Nagpur, India
- Dr. Fernando Silberman**, Ortopedia y Traumatología. Prof. Emérito de la UBA, BA, Arg.
- Prof. Dr. Norberto Terragno**, Prof. Titular Consulto, Director Unidad de Farmacología Clínica, II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dra. Virginia Torres Schall**, Psicóloga, Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Educação, Pesquisadora Titular, Instituto Oswaldo Cruz /Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz. Belo Horizonte, Brasil
- Dr. Eyail Sheiner**, Especialista en Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro Médico de la Universidad Soroka, Beer-Sheva, Israel.
- Prof. Dr. Roberto Tozzini**, Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.
- Dr. Marcelo Trivi**, Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología Clínica del Instituto Cardiovascular de BA, Arg. Director Científico TD Cardiología.
- Dr. Ing. Máximo Valentinuzzi**, Fisiología Biofísica-Bioingeniería. Departamento de Bioingeniería del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Arg.
- Dr. José Vázquez**, Urología, BA, Arg. Director Científico TD Urología.
- Dr. Eduardo Vega**, Osteopatías Médicas. Centro de Osteopatías Médicas de BA, Arg.
- Prof. Dr. Alberto M. Woscoff**, Dermatología. Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Roberto Yunes**, Psiquiatría. Director Hospital Municipal Infante Juvenil «Dra. Carolina Tobar García», BA, Arg.
- Dr. Ezio Zufardi**, Cardiología. Fundación Favaloro, BA, Arg.

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

www.siic.salud.com/main/siicestr.htm

Nuestras Novedades

■ SIIC Informa

Intersectorialidad, creatividad y autonomía comunitaria en la prevención del dengue

Acesso à anticoncepção de emergência: velhas barreiras e novas questões

La importancia de la supervisión editorial en la literatura científica

Expertos Invitados

■ Revisiones

Revisan los mecanismos cerebrales que intervienen en la toma de decisiones

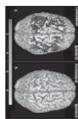
Revisión sobre la investigación reciente acerca de los mecanismos cerebrales de la toma de decisiones a partir de los trabajos que emplean la Iowa Gambling Task y tareas relacionadas, llevada a cabo en pacientes con lesión cerebral y en controles normales mediante neuroimágenes funcionales.

Continúa la epidemia de tuberculosis asociada al sida

El incremento de cepas de Mycobacterium tuberculosis resistentes y multirresistentes y la aparición de cepas extensamente multirresistentes conlleva un grave riesgo para la salud pública mundial y en el nivel clínico asistencial.

Uma revisão do tratamento com corticosteróides da distrofia muscular de Duchenne

O uso de corticóides, é um tratamento bastante eficaz para retardar os efeitos degenerativos da distrofia muscular de Duchenne e promover melhor qualidade de vida aos pacientes, mesmo com seus efeitos adversos.



La eficacia de la terapia de movimiento inducido por restricción se relaciona con la neuroplasticidad

La terapia de movimiento inducido por restricción puede ser eficaz para el tratamiento de los pacientes con déficit motor asociado a diferentes entidades neurológicas. Dicha eficacia se relacionaría con procesos de neuroplasticidad.

Alternativas terapéuticas para la insuficiencia cardíaca en los ancianos

La insuficiencia cardíaca en el anciano es un problema sanitario de primer orden. Sin embargo, los principales ensayos clínicos han obviado este grupo de pacientes debido a las dificultades metodológicas que su inclusión conlleva. En este artículo analizamos la evidencia científica disponible para el tratamiento de estos pacientes.

■ Originales

La restricción de la politerapia antipsicótica en una institución estatal se asoció con mejor desempeño de los psiquiatras

La aplicación de una iniciativa de intensidad moderada orientada a mejorar el desempeño de los psiquiatras de un hospital estatal se asoció con una disminución de la administración de politerapia antipsicótica.



La apnea obstructiva del sueño debe evaluarse en la altitud en que viven los pacientes

El descenso de los pacientes con apnea de sueño que viven en las montañas puede reducir las hipopneas y las apneas centrales, y de esa manera disminuir el índice de trastorno respiratorio, lo que podría conducir a una subestimación de la gravedad de la enfermedad. Estos pacientes son evaluados de manera óptima en la altitud de su hogar.

Describen la experiencia cubana en el uso racional de medicamentos en pediatría

La tarea de los Comités Fármaco-Terapéuticos se asocia con la optimización de la prescripción de medicamentos en la población pediátrica, por medio de programas educativos y de vigilancia farmacológica.

Analizan la calidad de vida de los padres de enfermos con síndrome de Wolfram

La calidad de vida de los familiares cuidadores de

Página

404

406

406

407

409

414

418

423

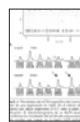
428

432

435

440

enfermos con síndrome de Wolfram se ve afectada en algunos aspectos.



Protocolo de estudio del retraso mental de origen genético

La reciente aparición de nuevas tecnologías de alto rendimiento cada vez más sensibles y con mayor capacidad de análisis posibilita la detección de nuevos reordenamientos crípticos desequilibrados responsables de retraso mental.

Entrevistas de AcISE

“El SERUMS es un servicio a nuestro país”

Entrevistas a expertos

Áreas promisorias de investigación en cáncer de cérvix avanzado

Se presentan las actualizaciones más recientes relacionadas con el tratamiento quirúrgico y farmacológico, así como las estrategias preventivas.

Papelnet SIIC

Actualización de las normas sobre educación para el autocontrol de la diabetes

La educación del paciente con diabetes es la piedra angular del control de la diabetes y se encuentra incluida en las normas de atención en todo el mundo.

Eficacia de las drogas estimulantes y no estimulantes para el tratamiento de los adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Es probable que tanto los fármacos estimulantes como los no estimulantes sean tan efectivos para el tratamiento de los adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad como lo son para los niños que sufren dicho trastorno, siempre que el cumplimiento terapéutico sea satisfactorio.

Cómo combatir la resistencia a los antibióticos

Dado que se anticipa una escasez crítica de nuevas clases de antibióticos en el futuro cercano, es urgente reducir en forma sustancial la tasa de consumo de antibióticos.

Debe darse mayor importancia a la educación nutricional durante el embarazo

Existe una gran confusión en cuanto a las pautas dietéticas recomendadas durante la gestación. Las mujeres de mayor edad y las que tienen título universitario poseen más conocimientos acerca de fuentes nutricionales, pautas dietéticas y enfermedades asociadas al embarazo.

La conducta de retracción puede ser un signo de alarma en la lactancia

La conducta de retracción parece ser un signo de alarma importante en la lactancia, debido a sus posibles causas y por su potencial efecto negativo en el desarrollo.

Proponen reducir el consumo de benzodiazepinas y de ciclopirrolonas desde la práctica clínica

La prescripción de benzodiazepinas y ciclopirrolonas debería ser solamente para el consumo durante un mes y luego de la consulta médica.

Crónicas de autores

Utilidad de los niveles de plaquetas reticuladas en el diagnóstico de los pacientes trombocitopénicos

La determinación de los niveles de plaquetas reticuladas mediante citometría de flujo es un marcador periférico indirecto de la actividad megacariocítica medular.

Las estatinas inducen estrés oxidativo y muerte celular en el cáncer de mama

Las estatinas inducen toxicidad de las células MCF-7 a través de un aumento en el estrés oxidativo y muerte celular apoptótica y necrótica, la cual puede ser revertida por un antioxidante.

Detectan que el virus dengue tipo 4 circula en Manaus, Brasil

No presente trabalho foi registrado a primeira detecção de DENV-4 em Manaus, Amazonas, e o primeiro isolamento deste sorotipo no Brasil durante os últimos 25

Página

444

449

453

454

457

457

457

457

458

458

459

460

anos. O DENV-4 co-circulando com outros sorotipos endêmicos aumenta o risco para febre hemorrágica do dengue e síndrome de choque por dengue já que muitas pessoas foram sensibilizadas antes por outros sorotipos. Este estudo, portanto, enfatiza que as técnicas clássicas e moleculares devem ser usadas como ferramentas na vigilância de doenças emergentes e reemergentes. 460

Evaluación de la discapacidad en pacientes de atención primaria con depresión

La versión breve del instrumento WHO-DAS II es una herramienta tan fiable y válida como la versión extensa para evaluar discapacidad en pacientes con depresión, resulta ser incluso mucho más idónea que la versión larga para el ámbito de atención primaria, por el escaso tiempo (menos de 5 minutos) que conlleva su aplicación. 462

Casos clínicos

Disnea y derrame pleural izquierdo masivo como forma de presentación de la disección de la aorta descendente

Se presenta el caso de un paciente que acudió al departamento de urgencias por disnea intensa. La historia

clínica, la situación de bajo gasto cardiaco y el derrame pleural masivo serohemático llevaron a la sospecha de disección aórtica. 464

La enteroscopia asistida por balón es útil para diagnosticar las estenosis del intestino delgado

La enteroscopia asistida por balón demostró ser útil y segura para el diagnóstico y para dirigir el tratamiento de las estenosis del intestino delgado. 468

Colegas Informan 474

Cartas a SIIC 484

Instrucciones para los autores 486

Eventos auspiciados por SIIC 488

Salud del Bicentenario 490

Table of Contents

| | Page | | Page |
|--|------|---|------|
| Our News | 404 | The importance of evaluating obstructive sleep apnea patients at their home altitude | |
| SIIC Informs | | <i>The available sleep lab facilities for many residents in mountainous communities requires them to descend in elevation for their sleep testing. This may cause misleading results regarding the severity and nature of their sleep apnea.</i> | 435 |
| Intersectoral coordination, community empowerment and dengue prevention | 406 | Improving children's medicines. Cuban experience of rational drug therapy | |
| Access to emergency contraception: old barriers and new issues | 406 | <i>The monitoring of the use of antibiotics alongside the development of protocols and education can result in more rational antibiotic therapy. Drug and Therapeutic Committees can play a crucial role in ensuring that children receive medicines safely for the appropriate conditions.</i> | 440 |
| The importance of editorial supervision in scientific literature | 407 | The quality of life of parents of Wolfram syndrome patients analyzed | |
| Invited Experts | | <i>The quality of life of DIDMOAD patients' families is affected to some degree. However, differences between the patients' families and the control group are considered relevant in the face of future clinical intervention with these patients and their relatives.</i> | 444 |
| Reviews | | Study protocol of genetic mental retardation | |
| A distributed brain system for decision-making | | <i>The recent emergence of new, more sensitive and high throughput technologies is allowing the detection of new cryptic unbalanced rearrangements responsible for mental retardation.</i> | 449 |
| <i>Recent research on brain mechanisms in decision-making is reviewed from studies using the Iowa Gambling Task and similar ones with patients suffering from brain lesions and in normal controls with functional neuroimaging.</i> | 409 | ACiSE Interviews | |
| Tuberculosis and HIV infection: the epidemic continues | | "SERUMS performs a service for our country" | 453 |
| <i>The rise of resistant and multiresistant strains of MTBC and the appearance of widely multiresistant strains has implied a serious risk in public health and at the clinical level.</i> | 414 | Interviews with Experts | |
| Duchenne muscular dystrophy: A review of corticosteroid-based treatment | | Promising research into advanced cervical cancer | |
| <i>The use of corticosteroids delays the loss of independent ambulation and the rate of muscular degeneration, while improving cardiac and respiratory function. The beneficial and side effects of corticosteroids must be carefully monitored.</i> | 418 | <i>The most recent developments in the surgical and pharmacological treatment of advanced cervical cancer are presented, together with preventive strategies for women with advanced or recurrent cervical cancer.</i> | 454 |
| Constraint-induced movement therapy promotes neuroplasticity after stroke: mechanisms of neuroplasticity | | SIIC PaperNet | 457 |
| <i>This study will review the impact that experience can have on brain structure and suggest how neuroplasticity may be harnessed through rehabilitation paradigms to promote better recovery of function after neurological damage.</i> | 423 | Author's Chronicles | 459 |
| Therapeutic alternatives for treating heart failure in elderly patients | | Case Reports | 464 |
| <i>Heart failure is a leading cause of mortality and hospitalization among the elderly worldwide. The aim of the present article is to review the most important trials that have focused on heart failure in people over 65 years.</i> | 428 | Colleagues Inform | 474 |
| Original articles | | Letters to SIIC | 484 |
| Curtailing antipsychotic polypharmacy in a state institution: review and update of a performance improvement intervention | | Guidelines for Authors | 486 |
| <i>While an only modestly intensive intervention by leadership appeared to reduce polypharmacy in 2001, studies are required to determine whether such efforts can be efficacious under different, more acute clinical conditions.</i> | 432 | Health at the Bicentenary | 490 |



La Sociedad Iberoamericana de Información Científica y la Fundación SIIC laten al compás de sus miembros, protagonistas de las tareas cotidianas y de las nuevas, expresión de sus continuas actualizaciones. La comunicación de *Nuestras novedades* comenzó en marzo de 2006; las que acontecieron en los 26 años anteriores quedan reflejadas en nuestras obras tangibles y virtuales, a la vista del lector.

El Bicentenario de la Argentina y los 30 de SIIC en Aniversarios



Con motivo del 30° aniversario de SIIC, en el año del Bicentenario de la Argentina Salud(i)Ciencia presentará en septiembre una edición especial de celebración que se titulará *Aniversarios*. La publicación aumentará su tirada, duplicará sus páginas habituales, contendrá el doble de documentación y presentará un novedoso diseño gráfico.

Aniversarios con expertos

Aportarán trabajos originales a las páginas de Salud(i)Ciencia *Aniversarios* destacados profesionales de la Argentina, algunos de los cuales colaboran con SIIC desde sus épocas de médicos residentes.

Entre los especialistas que confirmaron su presencia podemos adelantar la participación de los doctores Eduardo Abbate, Alfredo Buzzi, Gerardo Castro, Luis Colombato, Rodolfo Corti, Roberto Elizalde, Germán Falke, Hugo Ghiani, Eduardo Giugno, Ramiro López Pulles, Olindo Martino, José María Méndez Ribas, Humberto A. Metta, Alberto Monchablón Espinoza, Domingo Palmero, Guillermo Roccatagliata, Fernando Silberman, Italo Tozzini, Marcelo Trivi y José Vázquez, y las doctoras Cristina Chirico, María Silvia Larroude, Zulema Man, Agueda Menvielle, Débora Rocca Huguet, Graciela Scagliotti y Nora Slobodianik.

Distribución de Aniversarios en hospitales públicos

Los médicos que se desempeñan en hospitales públicos recibirán sin cargo Salud(i)Ciencia *Aniversarios* por intermedio de los ministerios de salud de las provincias argentinas adheridas al programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACiSE): Buenos Aires, Córdoba, Chubut, Entre Ríos, La Pampa, Mendoza, Misiones, Río Negro, Santa Fe, Tucumán y próximamente Jujuy y Santa Cruz, además de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

En 2009 *siicsalud* publicó 2 160 Autoevaluaciones

El Programa de Educación Médica Continuada de SIIC editó el año pasado 2 160 *Autoevaluaciones de la lectura* para 55 especialidades biomédicas.

Las evaluaciones de la lectura de los resúmenes SIIC son confeccionadas con la participación de los directores científicos y el Comité de Redacción de la institución.

El doctor Marcelo Corti, director científico de SIIC, considera que *“las autoevaluaciones de la lectura son parte de nuestra tarea cotidiana puesto que la mayoría de los trabajos resumidos en castellano y portugués cuentan con ellas.”* El modelo de Autoevaluación consta de una breve introducción al tema, la correspondiente pregunta y cuatro opciones de respuesta, de las cuales una es la correcta. Esta opción es acompañada por su debida Fundamentación.

“Las Autoevaluaciones permiten a los lectores evaluar –privadamente o en grupo– si han interpretado debidamente los mensajes que los autores comunican en sus trabajos”, destaca el Dr. Corti, responsable de la supervisión final de las preguntas y respuestas.

El sistema de Autoevaluaciones es frecuentemente utilizado en ateneos hospitalarios y en prácticas de examen por parte de docentes y alumnos de las carreras biomédicas universitarias.

Lecturas específicas para cada Autoevaluación

Los directores científicos de SIIC seleccionan también las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones, de manera que los profesionales que deseen profundizar en esa temática dispongan del material científico adecuado.

Detalles, en www.siicsalud.com/main/ateneos.php.

Novedades ACiSE Doce provincias argentinas en ACiSE

La mitad de las provincias de la Argentina participan formalmente en el programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACiSE) mediante convenios rubricados por autoridades de gobierno, universidades, regiones sanitarias y hospitales.

Además de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, participan las provincias de Buenos Aires, Córdoba, Chubut, Entre Ríos, La Pampa, Mendoza, Misiones, Río Negro, Santa Fe y Tucumán. Y próximamente: Jujuy y Santa Cruz.

“Es de gran importancia el respaldo que brindan los gobiernos provinciales a ACiSE. En el programa actualmente participan más de 350 hospitales públicos, once universidades nacionales, sus facultades biomédicas e institutos adheridos, así como sociedades científicas, entre otras instituciones”, destaca Andrés Bernal, coordinador general de ACiSE. El programa ACiSE tiene por destinatarios

a estudiantes avanzados y profesionales de la salud que se desempeñan en centros asistenciales y educativos públicos de América del Sur. Por medio de ACiSE, la Fundación SIIC se propone facilitar el acceso a las últimas novedades biomédicas de trascendencia mundial, escritas en idioma español, sin costo para los profesionales ni para las hospitales donde éstos se desempeñan. Más información: Fundación SIIC, fundacion@siic.info, o comunicándose al +54-11 4342 4901, interno 104 de lunes a viernes de 9 a 18 horas.

ACiSE recibe al primer hospital de La Pampa



El Hospital “Lucio Molinas”, el centro de salud de mayor complejidad de la provincia de La Pampa, se incorporó el pasado mes de marzo al programa ACiSE. De esta manera, la Dirección, la Biblioteca y ocho jefes de servicio recibieron la revista Salud(i)Ciencia, órgano oficial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica, accediendo así a información biomédica relevante, actualizada y trabajada por expertos de distintas disciplinas. Asimismo, en el marco del programa Actualización Científica sin Exclusiones para médicos residentes y concurrentes de la República Argentina (ACiSERA), se han incorporado 35 profesionales del hospital, quienes obtuvieron sus contraseñas personalizadas de acceso al sitio *siicsalud* y recibirán la revista Medicina para y por Residentes.

La Universidad Nacional del Sur incorpora 15 municipios

La Fundación SIIC y la Universidad Nacional del Sur constituyeron recientemente la Unidad de Coordinación ACiSE para la Región Sanitaria I de la provincia de Buenos Aires. Esta Unidad, que funciona en la Secretaría Académica del Departamento de Medicina de la Universidad, se propone vincular al Programa y a RedCibe los centros asistenciales y educativos públicos emplazados en los municipios de Adolfo Alsina, Bahía Blanca, Carmen de Patagones, Coronel Dorrego, Coronel Pringles, Coronel Rosales, Coronel Suárez, Gonzales Chaves, Guaminí, Monte Hermoso, Puan, Saavedra, Torquinst, Tres Arroyos y Villarino.

Más información: Unidad de Coordinación ACiSE en la Región Sanitaria I. Av. Colón 80, Bahía Blanca, Buenos Aires. Tel.: (0291) 488 7471, o bien, Fundación SIIC, programa ACiSE, 011-4343 5767, acise@siic.info.

*Celebramos
el Bicentenario de todos*

y los 30 años de SIIC



1980-2010

Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

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

Intersectorialidad, creatividad y autonomía comunitaria en la prevención del dengue

Lizet Sánchez

Cronista invitada de SIIC
Epidemióloga, Departamento de Epidemiología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba

Mientras el dengue se disemina por el mundo, afectando a más de 50 millones de personas cada año, los políticos y representantes de la salud se empeñan en hallar una solución para su control. El hecho de que no exista una vacuna y la certeza de que las campañas masivas de fumigación contra el vector de la enfermedad (*Aedes aegypti*), exitosas en décadas pasadas pero inviables en los tiempos actuales de crisis económica y ambiental, hicieron que las miradas se dirigieran a abordajes integrales más participativos.

La coordinación intersectorial, la gestión ambiental participativa, la educación y promoción de la salud y la participación comunitaria emergen como elementos esenciales para la efectividad y sostenibilidad de los programas de control. La importancia dada a estos elementos ha estado más basada en teorías que en evidencias que indiquen el camino a seguir para lograrlos. Las experiencias internacionales informadas aún son escasas y en ocasiones se limitan a investigaciones piloto de corta duración, que no llegan a probar la replicabilidad de las estrategias propuestas y el mantenimiento de los resultados una vez retirados los recursos de investigación. Estimulados por la necesidad de sostener el vínculo entre teoría y práctica, el trabajo que presentamos refiere los resultados de una experiencia multidisciplinaria de 6 años de investigación y acción participativa en una localidad del municipio Playa de la Ciudad de la Habana, Cuba. La evaluación de la estrategia de intervención, controlada, diseñada e implementada en dos fases, permite mostrar la importancia de la complementariedad de las estrategias de coordinación intersectorial y de empoderamiento comunitario cuando se quiere lograr un control efectivo y sostenible del dengue.

En la primera fase de la intervención el énfasis fue puesto en el fortalecimiento de la coordinación intersectorial a nivel de Consejo Popular (estructura de gobierno intermedia entre el nivel municipal y la circunscripción, es la menor unidad político-administrativa en Cuba). Durante la capacitación se utilizaron métodos participativos que mejoraron las habilidades de comunicación y se fomentó el trabajo conjunto de los representantes de los diferentes sectores en la prevención del dengue. En la segunda fase se mantuvo el fortalecimiento de las acciones intersectoriales, incentivando la aceptación de las iniciativas locales y el apoyo de las decisiones y acciones generadas desde la comunidad. Esto representó una nueva concepción de trabajo. A nivel de circunscripción se genera-

ron cinco procesos participativos: construcción de capacidades, vigilancia de riesgos, comunicación social, cambio de comportamiento y la evaluación participativa. Los Grupos de Trabajo Comunitario en las circunscripciones se encargaron de la gestión ambiental y de las actividades de promoción y educación para la salud. Un grupo de activistas de la comunidad llevó a cabo la negociación de comportamientos específicos con las familias.

Las principales prácticas promovidas fueron el cepillado, reparación y tapado correcto de tanques de agua para consumo humano, la protección de depósitos expuestos a la lluvia y la eliminación de depósitos no útiles acumulados en los patios de las viviendas. La puesta en práctica de las acciones previstas se conjugó con sesiones de intercambio y aprendizaje a partir de la reflexión y el análisis crítico de las experiencias. Este proceso permitió reformular el trabajo y elevar la conciencia sobre la problemática y las competencias de los participantes en la conducción de procesos participativos.

La dinámica de investigación y acción participativa desarrollada aumentó las capacidades locales para generar procesos participativos para la prevención del dengue. Se introdujeron cambios en la vigilancia, en las concepciones y formas de trabajo de los grupos intersectoriales y equipos de salud, así como en la organización de la comunidad al nivel más local para el desarrollo de estrategias participativas de comunicación y movilización social. Como resultado no sólo se observaron cambios en la participación, en los comportamientos y en la infestación por *Ae. aegypti*, sino que de forma autónoma se comenzó la extensión exitosa de la experiencia a otras áreas.

Internacionalmente, dentro de los programas de control del dengue se puso énfasis en el desarrollo de habilidades de comunicación del personal de salud para informar de forma correcta y consciente a la población sobre la atención y el tratamiento adecuados, la identificación y eliminación de los criaderos del mosquito, así como para impulsar cambios de comportamientos e introducir prácticas o mejorar las ya existentes. Sin embargo, se trabajó poco en la reestructuración de los programas y en la construcción de capacidades en el personal de salud para facilitar los procesos participativos requeridos para que las iniciativas de comunicación y movilización social prosperen y contribuyan significativamente a la prevención del dengue. Nuestra experiencia ve la capacitación como un proceso continuo que pone énfasis en el grupo y en la articulación de una red social para alcanzar una acción transformadora en los sujetos. Se promueve el establecimiento de espacios de diálogo, el aprendizaje desde la práctica misma y el intercambio de experiencias. La creatividad y las iniciativas de los participantes y las habilidades metodológicas para el trabajo en las comunidades fueron un ingrediente básico para el éxito. Pudo constatarse una tendencia al incremento paulatino de la efectividad de las acciones en la reducción de las poblaciones de *Ae. Aegypti*, que se mantuvo una vez finalizada la investigación.

Acesso à anticoncepção de emergência: velhas barreiras e novas questões

Ney Francisco Pinto Costa

Cronista invitado de SIIC
Médico
Bem Estar Familiar no Brasil (BEMFAM), Rio de Janeiro, Brasil

O acesso à anticoncepção de emergência pode ser dificultado por vários tipos de barreiras, tais como falta de informação, incluindo (*incluyendo*) a percepção equivocada de que o método poderia ser abortivo, aspectos morais (*morales*) e culturais, preço (*precio*) dos produtos e a exigência de prescrição médica. Outra barreira relevante é a preocupação

dos profissionais quanto ao potencial negativo que a informação mais ampla (*amplia*) sobre o método poderia ter sobre o uso regular de anticoncepcionais, em especial preservativos. Apesar desta preocupação não ter sido confirmada por estudos realizados em outros países, a falta de estudos nacionais segue sendo uma barreira para que muitos profissionais ampliem a prescrição da anticoncepção de emergência.

O trabalho aqui exposto é um estudo longitudinal que tem como objetivo comparar duas estratégias de acesso à anticoncepção de emergência no contexto brasileiro (AE) – informação com entrega antecipada do método e somente (*solo*) informação – considerando o padrão (*patrón*) de uso da AE e os efeitos do acesso à AE sobre o uso regular de anticoncepcionais, incluindo preservativos. Entre agosto de 2004

e janeiro de 2005 foram recrutadas 823 voluntárias em seis clínicas de saúde reprodutiva da organização não governamental BEMFAM, localizadas em seis cidades brasileiras. Em cada clínica foram formados aleatoriamente dois grupos: grupo medicado (informação e entrega antecipada) e grupo controle (somente informação). Todas as mulheres (grupos medicado e controle) receberam informações sobre a anti-concepção de emergência, uso de preservativos e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (DST), incluindo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e receberam material impresso sobre o método. O período de observação do estudo foi de oito meses, com a realização de três entrevistas: no recrutamento, quatro e oito meses após (*después*).

Após a entrevista médica para recrutamento, as mulheres do grupo medicado receberam dois kits compostos cada um por duas doses do produto específico (4 comprimidos de 0.75 mg de levonorgestrel), um preservativo masculino e um folheto sobre a anticoncepção de emergência. As mulheres do grupo controle receberam também no momento da entrevista dois kits, cada um contendo um preservativo masculino e um folheto sobre a anticoncepção de emergência. Não houve (*No hubo*) incentivos financeiros para participação no estudo.

Para a verificação de diferenças estatisticamente significativas entre variáveis quantitativas foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson. Para testar a significância das mudanças ocorridas no uso regular da anticoncepção antes e após o uso da anticoncepção de emergência utilizou-se o teste de Mc Nemar, em função da análise de amostras (*muestras*) pareadas e em dois momentos de observação.

Nas seis clínicas foram recrutadas 823 voluntárias, sendo 419 aleatoriamente alocadas (*asignadas*) no grupo medicado e 404 no grupo controle. Das 823 voluntárias recrutadas, 407 (49.5%) completaram oito meses de observação, sendo 215 do grupo medicado e 192 do grupo controle.

A maior parte dos casos que completaram o estudo eram mulheres jovens, solteiras e com nível médio de escolaridade. Um dado relevante é o expressivo percentual de mulheres com relato de pelo menos (*al menos*) um abortamento antes de ingressar no estudo (52%), indicando alta vulnerabilidade para gravidez (*embarazo*) não planejada. Apesar de terem informação e acesso gratuito a anticoncepção de emergência, a maioria dos casos (61%) não utilizou a anticoncepção de emergência no período de oito meses de observação.

Entre as mulheres que usaram o método (39%), o uso foi maior no grupo medicado do que no grupo controle, 57% e 18%, respectivamente. O uso repetido foi também mais freqüente no grupo medicado. De especial relevância é a observação de que o uso do método foi mais precoce (*temprano*) no grupo medicado: 42% usaram anticoncepção de emergência até 12 horas após a relação sexual desprotegida, enquanto no grupo controle este percentual foi de 28%. Desde que o método é tanto mais efetivo quanto mais precocemente depois da relação sexual desprotegida for usado, a entrega antecipada favoreceu o uso mais precoce do método. A maior parte dos casos do grupo controle que usou anticoncepção de emergência obteve o método em farmácias. A não disponibilidade do método em mãos no momento da relação sexual desprotegida pode ter influenciado no menor uso do grupo controle.

A preocupação de que o uso da anticoncepção de emergência levaria (*causaría*) a um relaxamento do uso regular de anticoncepcionais não se confirmou. Pelo contrário,

houve um aumento significativo de uso da anticoncepção regular no grupo medicado, inclusive do uso de preservativos, e uma redução não significativa no conjunto de métodos do grupo controle. Ainda assim, o uso de preservativos no grupo controle passou de 63% para 68%. Algumas hipóteses para explicar este aumento do uso da anticoncepção regular são o reforço (*refuerzo*) da orientação anticoncepcional e para prevenção de DST/HIV para as participantes do estudo e uma maior percepção do risco (*riesgo*) para gravidez não planejada. Os resultados do estudo confirmam dados de estudos similares realizados em outros países.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, a população estudada refere-se a um segmento específico: mulheres atendidas em serviços de saúde reprodutiva da rede privada em localidades urbanas das regiões Nordeste e Sudeste do Brasil. Além disso (*Además*), há um expressivo percentual de usuárias de preservativos masculinos em ambos os grupos, decorrente (*debido a*) do amplo trabalho de prevenção às DST/HIV realizado nas Clínicas BEMFAM. Dessa forma, os resultados não podem ser generalizados para a população como um todo. Em segundo lugar é importante mencionar que não está claro o viés que possa ter ocorrido (*el sesgo que puede haberse producido*) nas perdas (*pérdidas*) ocasionadas pelas visitas de seguimento (50.5% de perda do recrutamento à segunda visita de seguimento).

Apesar das diferenças culturais e na prestação de serviços, o padrão de uso da anticoncepção de emergência com o acesso facilitado tem se mostrado similar em diversos países. A preocupação dos profissionais quanto ao abandono da anticoncepção regular e do uso de preservativos não foi confirmada por nenhum (*ninguno*) dos ensaios clínicos realizados até o momento. A divulgação destas pesquisas (*investigaciones*) é fundamental para a redução das barreiras médicas à prescrição de anticoncepcionais de emergência.

As pesquisas mais recentes sobre o uso da anticoncepção de emergência têm identificado outras questões relevantes, relacionadas à não redução das taxas (*tasas*) de gravidez não planejada, apesar do maior uso da anticoncepção de emergência. Uma questão recorrente tem sido a não utilização do método em situações de risco.

A maior percepção de risco pode explicar o fato (*el hecho*) de que no nosso estudo a utilização de anticoncepção de emergência tenha sido significativamente maior entre as mulheres com história de abortamento.

O conhecimento acumulado com os diversos estudos existentes nos permite inferir que o acesso à informação e aos produtos para anticoncepção de emergência deve ser ampliado significativamente. Com uma orientação consistente, as mulheres podem fazer uso deste método nos casos indicados, sem deixar de lado o uso regular de anticoncepcionais e a proteção contra DST. No entanto, há desafios a serem enfrentados. Por que, tendo acesso facilitado à informação e ao método, mulheres que têm relações sexuais desprotegidas não fazem uso da anticoncepção de emergência? Que fatores levam ao não uso nos diferentes grupos populacionais? Quais são as intervenções comportamentais (*conductuales*) mais efetivas para que as mulheres reconheçam a própria vulnerabilidade à gravidez não planejada? São necessários estudos que abordem estas questões e que contemplem distintos segmentos populacionais como, por exemplo, mulheres usuárias dos serviços da rede pública de saúde.

La importancia de la supervisión editorial en la literatura científica

Michael O'Rourke,

Cronista invitado de SIIC
Emeritus Professor, St. Vincent's Clinic, Victor Chang Cardiac Research Institute and University of New South Wales, Darlinghurst, Australia

Mayooran Namasivayam,

BSc (Med) Hon, St. Vincent's Clinic, Victor Chang Cardiac Research Institute and University of New South Wales, Darlinghurst, Australia

Audrey Adji,

MB M Biomed E, St. Vincent's Clinic, Victor Chang Cardiac Research Institute and University of New South Wales, Darlinghurst, Australia

Salud(i)Ciencia ha sido muy amable al solicitarnos un comentario de la revisión que nuestro grupo presentó para su publicación en J Hypertension en 2008. No se nos había solicitado una tarea similar con anterioridad y la consideramos una gran idea, dado que los redactores con frecuencia tienen algo más que expresar y suelen disponer de escasos comentarios como devolución de lo que han redactado. Elogiamos a su director por esta iniciativa.

En esa oportunidad, se trataba en realidad de dos revisiones, una de nuestra autoría¹ y una elaborada por colegas de otra ciudad australiana.² Su aparición fue posterior a una prolongada correspondencia de difícil seguimiento por parte de

los lectores. Nuestro grupo había elaborado un procedimiento para determinar la onda de presión aórtica central por medio del pulso de la arteria radial,³ mediante un proceso computarizado que se utiliza con frecuencia en bioingeniería. El grupo de Melbourne no logró reproducir estos resultados.^{4,5} En nuestra revisión,¹ tratamos de explicar los pasos de este proceso y las imprecisiones vinculadas con ellos. En la otra revisión,² se compararon las ondas del pulso aórtico con las del pulso radial y se identificaron grandes discrepancias en esta relación. Su método no funcionó y cuestionaron el proceso matemático, si bien gran parte del error se relacionó con la necesidad de calibrar la onda de pulso radial a la presión indirecta del esfigmomanómetro. Nuestro método se usó ampliamente, fue aceptado por la FDA y se emplea con frecuencia en estudios importantes,^{6,7} en los cuales se demostraron los beneficios de la presión aórtica central por sobre la presión determinada mediante un esfigmomanómetro. La polarización entre ambas revisiones dirigió la atención al proceso de los datos.

Eventos posteriores

En defensa de sus argumentos, nuestros colegas de Melbourne enviaron otro artículo a *J Hypertension*.⁸ La redacción y los revisores evaluaron los datos originales, los analizaron de modo independiente, y descubrieron un problema matemático relacionado con la fase (o retraso) entre los componentes aórtico y radial de la presión. Esto fue publicado como editorial⁹ en la misma edición que el trabajo remitido desde Melbourne⁸ por Segers y colegas de Gante, Bélgica. El error analítico (que nosotros habíamos experimentado antes) ocurrió durante el cálculo del promedio de la fase de retraso, ya que el valor cero podía expresarse tanto como para 2π radianes como para -2π radianes. Mientras que nuestros colegas de Melbourne calcularon una amplitud (módulo) similar de la función de transferencia, la fase fue diferente y ante frecuencias mayores de 6 Hz se volvían positivas, indicando que los componentes de la onda de la arteria radial precedían a los componentes correspondientes de la onda aórtica, lo que resulta, por supuesto, imposible. Un problema fundamental había sido resuelto. El procedimiento de Melbourne era erróneo. El director de la publicación, el profesor Alberto Zanchetti, debería ser felicitado por la solución y el manejo diplomático de esta importante situación.

Sin embargo, persistía otro problema, que comprometía no sólo al grupo de Melbourne sino a Segers y col. en Gante,^{10,11} y a Mitchell, en Boston, que habían supervisado el registro y el procesamiento de los datos del grupo de Framingham.¹²⁻¹⁴ Todos habían empleado la presión carotídea como un marcador sustituto de la presión aórtica central. La calibración se había llevado a cabo asumiendo que las presiones media y diastólica eran esencialmente similares en la carótida y en la arteria braquial (lo cual es una presunción razonable a partir del trabajo de Pauca y col.^{15,16}). La presión del pulso y la presión sistólica central se extrapolaron a partir de la onda de la carótida. La clave para la solución en este caso procedió de dos grupos en Europa, los de Chemla¹⁸ y Bos¹⁹, quienes no estaban conformes con el uso de una fórmula matemática para estimar la onda de presión arterial media a partir de las presiones braquiales sistólica y diastólica determinadas con un esfigmomanómetro. Calcularon el cociente de la expresión [(presión media - presión diastólica)/presión del pulso] y lo definieron como factor de forma (FF). Ambos demostraron que el FF para los métodos no invasivos de medición de la onda braquial se acercaba en promedio a un 40%, en lugar del 33% que habitualmente se calcula. Además, observaron que el FF correspondía a un 33% para la onda radial determinada mediante tonometría de aplanamiento, pero el FF de la carótida era virtualmente el mismo que el de la arteria braquial (alrededor del 40% para ambos vasos). Segers y col.²⁰ jerarquizaron esta información como un potencial problema para nuestro método, en el cual se calibra la onda de la presión radial a partir de un esfigmo-

manómetro braquial. Nos intrigó este trabajo, lo repetimos y obtuvimos prácticamente los mismos resultados.²¹ Sin embargo, nos sorprendió otra de las repercusiones de Segers, ya que la mayor parte de la amplificación de la onda de presión entre la aorta central y la arteria radial parecía ubicarse entre las arterias braquial y radial. No habíamos observado este fenómeno con la medición invasiva de las ondas, como tampoco ocurrió con nuestro cercano colega Kenji Takazawa, quien durante el cateterismo cardíaco había efectuado múltiples determinaciones de ambas presiones con un sensor de alta fidelidad. Nuestra conclusión²¹ fue que el aplanamiento no podía advertirse con certeza a nivel braquial, dado que esta arteria se localiza en forma profunda sin sostén óseo o ligamentario, a diferencia de la carótida y de la arteria radial. Asimismo, la aponeurosis bicipital se ubica entre el sensor y la arteria y provoca dificultades para el aplanamiento arterial deseado.

Este inconveniente se resolverá por medio de la determinación invasiva de las ondas de presión braquial y el cálculo del FF para su interpretación. Suponemos que el FF resultará similar al de la arteria radial (alrededor de 30%) y mucho menor que el de la carótida. Quienes calibraron la forma de la onda carotídea por tonometría braquial^{8,10-14} verificaron una diferencia pequeña o nula entre las presiones sistólica y del pulso en ambas arterias, mientras que con nuestro método y con las técnicas invasivas se observó que la presión aórtica sistólica y la presión del pulso son menores (en general de modo importante) en la aorta y la carótida en comparación con las arterias braquial y radial.²² Nuestros colegas en Melbourne, Gante y Boston no demostraron diferencias sistemáticas entre las presiones carotídea y braquial en sus exhaustivos estudios.^{8,10-14} En este caso, no resulta sorprendente que no hayan verificado beneficios en los resultados de la determinación de las presiones centrales con sus métodos.²³ El origen del problema puede atribuirse al uso de métodos inapropiados de medición de la onda de presión braquial por medio de la tonometría.²⁴ Estos estudios requieren un nuevo análisis después del cálculo de la presión media de la arteria radial, además de la determinación de la tonometría braquial.

Este bosquejo no es único en los avances y el uso de una técnica novedosa. El método que hemos creado para SphygmoCor® parece preciso y útil.²² Los grandes desafíos surgidos son apropiados y la aceptación final no sucederá hasta lograr una explicación completa. El proceso ha estado acompañado por una revista excelente, con un óptimo director y excelentes revisores científicos. Como consecuencia de todo esto, el valor de la presión central en la práctica clínica comienza a ser más exacto.

Bibliografía

- O'Rourke MF, Avolio AP. Arterial transfer functions: background, applications and reservations. *J Hypertens* 26:8-10, 2008.
- Hope SA, Meredith IT, Cameron JD. Arterial transfer functions and the reconstruction of aortic waveforms: myths, controversies and misconceptions. *J Hypertens* 26:4-7, 2008.
- O'Rourke MF, Safar M, Dzau V. Arterial vasodilatation: mechanisms and therapy. Edward Arnold, Londres, 1993.
- Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer function for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 21:1299-1305, 2003.
- Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Use of arterial transfer function for the derivation of aortic waveform characteristics in subjects with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care* 27:746-751, 2004.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al, the CAFE Investigators for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 113:1213-1225, 2006.
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 50:197-203, 2007.
- Hope SA, Meredith IT, Tay DB, Cameron JD. 'Generalizability' of a radial-aortic



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

Revisan los mecanismos cerebrales que intervienen en la toma de decisiones

A distributed brain system for decision-making



José M. Martínez Selva, Columnista Experto de SIIC
Catedrático de Psicobiología, Departamento de Anatomía Humana y
Psicobiología, Universidad de Murcia, Murcia, España

Juan P. Sánchez Navarro, Doctor en Psicología, Universidad de Murcia,
Murcia, España
Antoine Bechara, Ph D, University of Southern California, California, EE.UU.

Abstract

Recent research on brain mechanisms in decision making is reviewed from studies using the Iowa Gambling Task and similar ones with patients suffering from brain lesions and in normal controls with functional neuroimaging. These studies show that the ventromedial prefrontal cortex and its orbital sector, especially in the right hemisphere play a crucial role in decision-making. However, lesions of the dorsolateral prefrontal cortex and other brain regions will also interfere with the task. Thus, other structures which perform an important role are the anterior cingulate cortex, which is related to anticipation and behaviour choice, the insular cortex, associated to assigning affective values to somatic signals which are a part of anticipation of the affective consequences of decisions, the amygdala, which intervenes in an alert system in response to significant stimuli, particularly those with a negative affective load, and the ventral striatum, when a reinforcing stimulus is expected. We can, therefore, talk about a distributed brain system which intervenes dynamically in decision-making processes.

Key words: brain lesion, decision making, emotion, Iowa Gambling Task, prefrontal cortex



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

Se revisa la investigación reciente sobre los mecanismos cerebrales de la toma de decisiones a partir de los trabajos que emplean la *Iowa Gambling Task* y tareas relacionadas, llevada a cabo en pacientes con lesión cerebral y en controles normales mediante neuroimágenes funcionales. Estos estudios muestran que la corteza prefrontal ventromedial y su sector orbital, especialmente en el hemisferio derecho, participan de forma crucial en la toma de decisiones. Sin embargo, las lesiones en la corteza prefrontal dorsolateral y en otras regiones cerebrales también la perjudican. Así, otras estructuras que desempeñan un papel relevante son la corteza cingulada anterior, relacionada con la anticipación y selección de la conducta a realizar; la corteza insular, asociada a la asignación de valor afectivo a las señales somáticas que forman parte de la anticipación de las consecuencias afectivas de las decisiones; la amígdala, que interviene en un sistema de alerta ante estímulos significativos, particularmente de carga afectiva negativa, y el estriado ventral, cuando se espera un estímulo reforzante. Así pues, puede hablarse de un sistema cerebral distribuido que interviene de forma dinámica en los procesos de toma de decisiones.

Palabras clave: corteza prefrontal, emoción, *Iowa Gambling Task*, lesión cerebral, toma de decisiones

Introducción

Tomar decisiones implica la puesta en marcha de distintos procesos, como la evaluación de los estímulos presentes en la situación, la actualización de recuerdos almacenados y su mantenimiento en la memoria a corto plazo o la anticipación de consecuencias con valor afectivo positivo y negativo, de los que son responsables diferentes estructuras y sistemas cerebrales.

Los estudios de lesión cerebral en humanos por resonancia magnética funcional (RMf) indican que durante la toma de decisiones se activa un circuito cerebral distribuido del que forman parte distintas estructuras. Una de las pruebas más utilizadas en el estudio de los mecanismos cerebrales de la toma de decisiones es la *Iowa Gambling Task* (IGT). Como el resto de las pruebas de toma de decisiones, la IGT es compleja y requiere la participación de diferentes estructuras,^{1,2} entre ellas la corteza prefrontal (CPF) ventromedial/corteza orbitofrontal, la CPF dorso-lateral, la corteza cingulada anterior (CCA), la corteza insu-

lar (anterior), el lóbulo parietal superior y el núcleo accumbens/estriado ventral (caudado, putamen).

Algunas de estas estructuras están relacionadas con la integración de la información cognitiva y emocional, como es el caso de la CPF ventromedial y la CCA. La CPF dorsolateral está implicada en la memoria de trabajo y en los mecanismos que intervienen en la atención voluntaria, procesos en los que toma parte también la corteza parietal superior. Estas estructuras posibilitan la recuperación de recuerdos y su mantenimiento en la memoria a corto plazo para su utilización posterior. Otras regiones están relacionadas con el procesamiento y anticipación de estímulos reforzantes y aversivos, como el núcleo estriado ventral y la amígdala. Por último, y en el marco de la hipótesis del marcador somático de Antonio Damasio, ciertas estructuras, como la ínsula anterior, asignarían valor afectivo a las respuestas vegetativas.³

Corteza prefrontal ventromedial/corteza orbitofrontal

Las lesiones ventromediales trastornan selectivamente la ejecución en la IGT. Los estudios de neuroimágenes muestran que la realización de la IGT va acompañada de aumentos en la actividad de la CPF ventromedial. Northof y col.⁴ encontraron una correlación entre la activación de

Recepción: 13/11/2008 - Aprobación: 28/8/2009
Primera edición, www.siicsalud.com: 16/9/2009
Segunda edición, www.siicsalud.com, ampliada y corregida: 28/05/2010
Enviar correspondencia a: José M. Martínez Selva, Universidad de Murcia, 30100, Murcia, España
jmselva@um.es

esta región al realizar un juicio afectivo y la provocada por la realización de la IGT, lo que les llevó a concluir que en la medida en que haya mayor actividad en la CPF ventromedial, habrá una mejor realización de la IGT. Krain y col.,⁵ en un metanálisis, también confirman la participación de la corteza orbitofrontal en las decisiones con componentes afectivos. En una versión más simple de la IGT, Tanabe y col.⁶ encuentran mediante RMf aumentos en la actividad de la corteza orbitofrontal derecha (área de Brodman, AB 10), si bien localizados en posiciones más dorsales. Estos datos apoyan en general la hipótesis del marcador somático relativa a una participación o integración de la emoción en la toma de decisiones, en la que la CPF ventromedial desempeña un papel crucial.^{7,8}

La ambigüedad, entendida como la falta de información relevante, lleva a una mayor activación de la corteza orbitofrontal y de la amígdala, así como de la CPF dorsomedial.⁹ La lesión orbitofrontal, por su parte, conduce a la insensibilidad a los aspectos de riesgo e incertidumbre, lo que indica que estos pacientes no se desenvuelven bien en estas situaciones, de manera que realizan elecciones que no están influidas por el nivel de riesgo o de incertidumbre. Además, la lesión del polo frontal (AB 10) perturba la toma de decisiones en situaciones de información insuficiente.^{6,10}

A pesar del deterioro en la realización de la IGT que provoca la lesión en la CPF ventromedial, distintos autores encuentran que este efecto no es específico de tal localización, sino de lesiones más difusas.¹¹ Estos datos son compatibles con los hallazgos que muestran que la ejecución de la IGT depende de la integridad de la CPF ventromedial. Cuando los pacientes presentan lesiones de la CPF ventromedial que se extienden a áreas adyacentes, como la CPF dorsolateral, puede suceder que otras funciones cognitivas (como la memoria de trabajo) que son necesarias para realizar la IGT estén alteradas. En tal caso, los déficits en la IGT pueden deberse a estas alteraciones y no a las lesiones ventromediales. Existe, por tanto, una disociación entre las funciones de la CPF ventromedial y las de la CPF dorsolateral, ya que la realización de la IGT es específica de la CPF ventromedial, pero las lesiones de la CPF dorsolateral impiden tanto la memoria de trabajo como la IGT.¹² Fujiwara y col.,¹³ en pacientes con lesiones frontales ventrales, también encuentran efectos inespecíficos en la ejecución de la IGT. En concreto, el deterioro en la realización de la tarea estaba relacionado con el volumen de materia gris perdido en las regiones frontales mediales superiores. La corteza frontal medial superior está posiblemente más relacionada con demandas cognitivas, tales como las derivadas de la memoria de trabajo, funciones atencionales generales y resolución del conflicto entre respuestas. Datos más recientes apuntan a que las lesiones frontales amplias que incluyen la corteza orbitofrontal llevan a aumentos en la cuantía de las apuestas, lo que se traduce en mayores pérdidas en la IGT.¹⁴

Interpretación y funciones

Una función atribuida, en general, a la corteza prefrontal es el procesamiento de los estímulos asociados con refuerzos y castigos y, en consecuencia, de los estímulos emocionales y de las reacciones ante ellos. La investigación animal encuentra que la activación de células específicas anticipa las elecciones en distintas regiones, principalmente en el cuerpo estriado, pero también en la corteza prefrontal, a lo largo de los sistemas dopaminérgicos ascendentes. La corteza orbitofrontal posee neuronas que codifican la expectativa de recompensa y estudios de RMf

en humanos muestran activación de la CPF ventromedial asociada a la recompensa esperada en muchas tareas diferentes.¹⁵ Una función de la corteza orbitofrontal sería conectar la información del estímulo que pueda recuperarse de la memoria con su valor de recompensa.

Diferentes autores proponen que la CPF ventromedial, y en especial el sector orbital medial, representaría la codificación del valor relativo de recompensa o castigo de los estímulos.¹⁶ Las lesiones en la CPF ventromedial afectan especialmente aprendizajes en los que la flexibilidad conductual es importante, como el aprendizaje de inversión (*reversal learning*). Las tareas complejas que requieren flexibilidad conductual, como la IGT, se ven deterioradas por las lesiones en la CPF ventromedial. Sin embargo, tareas de aprendizaje de inversión menor complejas no se ven afectadas por las lesiones ventromediales, a no ser que dichas lesiones alcancen otras regiones como el cerebro basal.^{17,18} Fellows y Farah¹⁹ propusieron que la lesión de la CPF ventromedial podría conducir al sujeto a dejarse llevar de forma permanente por las primeras elecciones debido a las fuertes recompensas de los montones desventajosos, y el orden original de las cartas en estos montones puede inducir una preferencia por ellos que sea difícil de invertir con nuevas contingencias. El paciente carece de flexibilidad conductual y no puede adaptarse a los cambios en el valor del refuerzo. En su investigación, Fellows y Farah¹⁹ modificaron la tarea cambiando el orden de las cartas, de forma que los montones desfavorables comenzaban con pérdidas. En este caso, los pacientes con lesiones en la CPF ventromedial rindieron igual que los controles normales, evitando los montones con grandes pérdidas, pero los pacientes con lesiones en la CPF dorsolateral continuaron realizando mal la tarea. Sin embargo, su muestra de pacientes presentaba lesiones posteriores de la CPF ventromedial que afectaban el cerebro anterior basal.

Dado que la IGT es una tarea compleja, podría ocurrir que son las alteraciones en procesos más simples las que llevan a un mal rendimiento en pacientes con lesiones en la CPF ventromedial o en su porción orbital. Fellows y Farah,²⁰ proponen que la CPF ventromedial interviene en decisiones relativamente sencillas como la comparación entre el valor relativo de diferentes opciones. Como resultado de lesiones ventromediales puede observarse una dificultad general básica que se manifiesta en decisiones simples de comparación, e incluso en tareas de toma de decisiones en las que las probabilidades son conocidas y, por lo tanto, la incertidumbre es baja.

Más datos que indican el papel de la CPF ventromedial en la regulación e incorporación de la emoción a la toma de decisiones proceden de que la lesión de la CPF ventromedial lleva a un número elevado de juicios utilitarios, excesivamente racionales en la toma de decisiones morales, sobre todo en dilemas difíciles con fuerte carga emocional. Estos juicios requieren más tiempo de decisión en los controles normales. El razonamiento lógico, racional, predomina en estos pacientes y domina sobre las emociones.²¹ Igualmente, en el juego de Ultimátum, estos pacientes muestran reacciones emocionales desproporcionadas de enfado y rechazo cuando reciben ofertas muy bajas para repartir un dinero que deben aceptar o rechazar. Este comportamiento habla más de la dificultad de estos pacientes en modular sus reacciones en situaciones sociales.²² En experimentos de arrepentimiento (*regret*) la lesión en la corteza orbitofrontal lleva a que el paciente experimente emociones negativas, pero tal vez con menor intensidad, y no las utilice en elecciones sucesivas, como observan Camille y col.²³

En resumen, la CPF ventromedial, y en particular el sector orbitofrontal, integraría la información emocional y cognitiva. Se encuentra implicada en la toma de decisiones en situaciones de ambigüedad, con información insuficiente. Anticipa la magnitud de la recompensa de las opciones y su probabilidad (valor esperado) en función de la experiencia anterior, proporciona flexibilidad al comportamiento y permite, por ejemplo, dejar de hacer algo y cambiar a otra opción más interesante o reforzante.¹⁰

Lateralización hemisférica

Distintos trabajos refuerzan el papel del hemisferio derecho en la realización de la IGT. La CPF ventromedial y la corteza orbitofrontal del hemisferio derecho contribuyen más a la conducta social, emocional y a la toma de decisiones que las mismas regiones del hemisferio izquierdo.^{6,24} Fellows y Farah¹⁹ confirman también que el daño en la CPF dorsolateral derecha provoca más trastornos en la realización de la IGT, aunque la lesión izquierda también la deteriora. Los estudios de lesiones mostraron diferencias por sexo según la lateralización de la lesión ventromedial, de manera que los hombres ejecutan peor la IGT cuando las lesiones afectan el lado derecho, mientras que las mujeres realizan peor la tarea con lesiones en la CPF ventromedial izquierda.^{24,25}

También se encontraron diferencias por sexo en las regiones cerebrales activadas durante la realización de la IGT, de manera que los hombres mostraban mayor activación en el hemisferio derecho (corteza orbitofrontal, CPF dorsolateral y lóbulo parietal) así como en la corteza orbitofrontal lateral izquierda.²⁶ En las mujeres se activaban más la corteza orbitofrontal medial izquierda, la CPF dorsolateral izquierda y el lóbulo temporal izquierdo. La mayor activación de la corteza orbitofrontal lateral podría indicar una mayor sensibilidad al castigo y mayor efecto o representación de las consecuencias de las decisiones desventajosas.²⁶

Corteza prefrontal lateral/dorsolateral

Las situaciones de toma de decisiones suelen resultar en la activación de las regiones dorsales y laterales de la corteza prefrontal, especialmente cuando el esfuerzo cognitivo y la participación de la memoria de trabajo son importantes.²⁷ Por otro lado, tanto la lesión de la CPF ventromedial como de la CPF dorsolateral llevan a una mala ejecución de la IGT.¹⁹ Estudios de neuroimágenes funcionales encontraron que una buena ejecución en la IGT correlaciona con la actividad de la CPF lateral derecha implicada en la atención y en la memoria de trabajo.⁴ También en controles normales, cuando se han empleado tareas de riesgo y ambigüedad, se encuentra que cuando hay preferencia por la ambigüedad (incertidumbre con probabilidades desconocidas) hay aumentos en la CPF lateral.²⁸ La circunvolución frontal inferior y la corteza orbitofrontal lateral están asociadas a la evaluación de la relevancia contextual de la información emocional y su incorporación al proceso de toma de decisiones en tareas de apuestas.²⁹ En esta línea, Rolls y col.¹⁶ encuentran activación de la circunvolución frontal inferior lateral (AB 44) cuando la decisión es difícil. La CPF lateral contribuiría a la flexibilidad de la conducta y al análisis del contexto que permite aumentar la información en la toma de decisiones. En cambio, cuando la tarea no exige un esfuerzo cognitivo importante, por ejemplo en la *Cambridge Gamble Task*, los pacientes con lesiones en la CPF lateral y en la CPF ventromedial realizan la tarea igual que los controles normales, aunque los pacientes con lesión ventromedial tienden, como se ha visto antes, a elegir apuestas elevadas.¹⁴

Junto con estas estructuras participan en la toma de decisiones otras áreas como la ínsula anterior y la corteza parietal posterior, esta última integrante de un sistema atencional o de control cognitivo que, en asociación con otras estructuras más anteriores, puede englobarse dentro de las funciones ejecutivas. Así, Huettel y col.²⁸ encuentran activación de la corteza parietal posterior en sujetos con preferencia por el riesgo (incertidumbre con probabilidades conocidas). Krain y col.⁵ asocian la activación de distintas regiones de la corteza parietal (precúneo AB 7, lóbulo parietal inferior bilateral, AB 40, y lóbulo parietal superior derecho, AB 7) a decisiones puramente cognitivas, sin implicación emocional, en las que también participa la CPF dorsolateral. Ahora bien, tanto el lóbulo parietal inferior izquierdo como el lóbulo parietal superior participan también en elecciones con carga emocional. La conclusión es que la corteza parietal se activa tanto en decisiones con carga emocional como en aquéllas que no la tienen.

Funciones

La activación de las regiones laterales y dorsolaterales de la corteza prefrontal en tareas de toma de decisiones revela la participación de procesos atencionales y de memoria de trabajo en la IGT, lo que es esperable al tratarse de una tarea compleja.

Es sugerente pensar que cuando la tarea es más ambigua, se dispone de menos información y los componentes afectivos son más importantes, mayor será la participación de las regiones orbitales y mediales de la corteza prefrontal, mientras que cuando la demanda o carga cognitiva es mayor, más activación se produce en las regiones dorsolaterales, particularmente en el hemisferio derecho. Estas dos condiciones pueden darse conjuntamente en algunas tareas de toma de decisiones. Ahora bien, los problemas que poseen los pacientes con lesión en la CPF ventromedial o en la CPF dorsolateral y que les llevan a realizar mal la IGT son diferentes. Fellows y Farah¹⁹ concluyen que los pacientes con lesiones en la CPF dorsolateral presentan problemas de ejecución que no se deben al aprendizaje de inversión, ya que realizan también mal la versión modificada de la IGT, que no se ve afectada por la lesión ventromedial.

Amígdala

La amígdala interviene en la asignación de valor afectivo a los estímulos, estableciendo asociaciones entre un estímulo dado y sus consecuencias emocionales. Formaría parte de un sistema cerebral de la vigilancia que se activa ante estímulos relevantes y, por lo tanto, ante los afectivos. Hsu y col.⁹ encuentran que se activa junto con la corteza orbitofrontal y la CPF dorsomedial en situaciones de ambigüedad, en las que se carece de información. Los cambios emocionales, tanto positivos como negativos, inducidos en la toma de decisiones activan, por tanto, la amígdala.³⁰ Pero sus funciones son diferentes a las de la CPF ventromedial. Mientras que la amígdala responde principalmente a los estímulos presentes en la situación, la CPF ventromedial desempeñaría un papel más complejo al evocar respuestas emocionales a los estímulos almacenados en la memoria sin la intervención directa de la amígdala.^{31,32}

La lesión amigdalina provoca una baja reactividad ante pérdidas y ganancias. Trabajos anteriores encontraron que la lesión amigdalina iba acompañada de graves problemas en la realización de la IGT, derivados posiblemente de la incapacidad de generar respuestas fisiológicas ante las consecuencias recompensantes y de castigo de las decisiones tomadas.⁷

El papel de la amígdala es menos relevante en tareas en las que se anticipan ganancias o pérdidas, o en las que el riesgo se presenta como pérdida potencial y no real, esto es sin *feedback* respecto de la decisión.^{2,33,34}

Estriado ventral/núcleo accumbens

Los estudios de RMf encuentran activación del estriado ventral cuando se esperan o anticipan recompensas,⁶ así como cuando la recompensa recibida no se corresponde con la esperada (error de predicción).³⁵ La ambigüedad disminuye la recompensa anticipada de las decisiones y disminuye también la activación del estriado.⁹ Esto mismo se encuentra en otras regiones ligadas al sistema dopaminérgico ascendente y, de manera especial, en la corteza orbitofrontal medial y en la CCA pregenual. La actividad dopaminérgica en el estriado ventral se corresponde con la magnitud de la recompensa.³³ Los sistemas dopaminérgicos del tronco cerebral y de la corteza prefrontal representan los valores esperados de las recompensas y, por tanto, el error de predicción.³⁶ Los cambios en la actividad del estriado ventral que acompañan la magnitud de la recompensa podrían obedecer, según Rolls y col.,¹⁶ al *input* procedente de la corteza orbitofrontal medial. D'Ardenne y col.³⁷ encuentran, con el empleo de la *Guessing Task*, que en los ensayos de ganancia aumenta la actividad del área tegmental ventral, estructura troncoencefálica origen de vías dopaminérgicas ascendentes.

En resumen, el sistema de la recompensa cerebral, originado en las vías dopaminérgicas procedentes del tronco cerebral que se dirigen al cuerpo estriado y a la corteza orbitofrontal medial y a la CCA precallosa y subcallosa intervienen en la anticipación de la recompensa y en su valor esperado o la evaluación de su magnitud y probabilidad.

Corteza cingulada anterior

Diferentes autores confirman la participación de la CCA en la toma de decisiones.⁶ La CCA se activa antes de la toma de decisiones e integra, de forma parecida a la corteza orbitofrontal, el valor de recompensa de las consecuencias de dicha acción.¹⁵ Se piensa que interviene en situaciones de incongruencia o conflicto entre diferentes opciones y en aquellas caracterizadas por riesgo o incertidumbre.³⁸ Registros electrofisiológicos muestran la aparición de una deflexión negativa frontal medial, con una latencia de 250 milisegundos, cuando el sujeto recibe un *feedback* negativo, equiparable a cuando el sujeto recibe un estímulo o señal que indica pérdida o no recompensa. Se localiza el origen de este potencial en la CCA y se atribuye a sistemas dopaminérgicos mesencefálicos y de los ganglios basales que se activan cuando los resultados son mejores o peores de los esperados.³⁹ Como se ha visto, las neuronas dopaminérgicas codifican la diferencia entre la recompensa esperada y la recibida (error de predicción).

Se ha propuesto una división funcional entre la CCA dorsal, más involucrada en la atención y en las funciones ejecutivas, y la CCA rostral o subcallosa, más implicada, por el contrario, en la regulación de respuestas emocionales. En tareas cognitivas que exigen esfuerzo mental, como la tarea de Stroop, se produce una coactivación de la CCA dorsal y la CPF dorsolateral. Ambas intervendrían en el control cognitivo y podrían modular inhibitoriamente la amígdala.^{9,40,41} No obstante, según Krain y col.,⁵ las decisiones sin implicación emocional también activarían la región subcallosa de la CCA.

Corteza insular

Esta región genera señales anticipadoras de estímulos aversivos y de consecuencias negativas. Se activa también cuando la recompensa es menor de la esperada.¹⁶ Kuhnen y Knutson³⁵ encuentran activación de la ínsula anterior que precede a elecciones de riesgo y a errores producidos por la aversión al riesgo. Huettel y col.²⁸ también encuentran activación de la ínsula anterior en situaciones de ambigüedad, esto es de incertidumbre con probabilidades desconocidas. Los pacientes con lesión insular presentan problemas al ajustar sus apuestas a la probabilidad de ganar, incluso cuando ésta es conocida, durante la ejecución de la *Cambridge Gamble Task*.¹⁴ Además, estudios de neuroimágenes confirman el papel de la corteza insular en las tareas de riesgo.⁴²

La hipótesis de Clark y col.¹⁴ es que la corteza insular anterior estaría implicada en la señalización de las consecuencias aversivas y, por tanto, en la toma de decisiones en situaciones de riesgo, cuando el sujeto tiene que anticipar las consecuencias aversivas de las elecciones. Según la teoría del marcador somático, esta región sería clave en la anticipación de las elecciones desventajosas y procesaría los marcadores somáticos o representación cortical de los cambios somáticos y viscerales que indican malestar en la anticipación de las opciones desventajosas. Su principal función sería la asignación de valor emocional a los cambios somáticos convirtiéndolos en señales afectivas.^{7,8,41} El daño en la corteza insular llevaría a que no se proporcionen señales de error o de anticipación de pérdidas, para su posterior integración y procesamiento en la CCA y en la CPF ventromedial, por lo que no existirían marcadores somáticos. Estos pacientes, al carecer de señales somáticas optan por elecciones de riesgo, más desventajosas, y realizan mejor que los normales las tareas en las que el riesgo se recompensa.⁴³ Esto indicaría que son menos sensibles al castigo y podría resultar en una preferencia por el riesgo, como apuntan Dunn y col.⁴⁴

Conclusiones

La CPF ventromedial y su sector orbital, especialmente en el hemisferio derecho, participan de forma crucial en la toma de decisiones, medida a través de la IGT y otras tareas relacionadas. Pero al ser ésta una tarea compleja, su realización requiere la intervención de otras regiones cerebrales, ya que las lesiones en la CPF dorsolateral también la perjudican.

Dos hipótesis no necesariamente excluyentes surgen para explicar las funciones de la CPF ventromedial/corteza orbitofrontal y que darían cuenta de los déficit de los pacientes con lesión en estas estructuras en las tareas de toma de decisiones:

- permite la integración de las señales cognitivas y emocionales, especialmente somáticas, que van asociadas y anticipan las consecuencias de las decisiones. Las lesiones llevarían a una preferencia por apuestas elevadas y mayor riesgo.

- representa la flexibilidad conductual o capacidad para actualizar el valor cambiante de recompensa de los estímulos, efectuar comparaciones adecuadas entre ellos y actuar en consecuencia. Los pacientes con lesiones en estas regiones podrían presentar problemas de inhibición de respuestas que les impiden, por ejemplo, adaptarse a nuevas contingencias de refuerzo.⁴⁴

La investigación futura podría estar dirigida a esclarecer en qué medida la participación de las zonas más laterales y dorsales de la corteza prefrontal es necesaria para la toma

de decisiones en situaciones de incertidumbre y, en consecuencia, la mayor o menor especificidad de la CPF ventromedial y su sector orbital en este proceso. En situaciones de incertidumbre será más difícil evaluar el valor motivacional o emocional de los estímulos, lo que resulta en mayor actividad en la CPF ventromedial y en la CPF dorsolateral. Esta última participa en la toma de decisiones, ya que la memoria de trabajo interviene activamente, pero la CPF ventromedial es más específica respecto de tareas como la IGT. La complejidad de la IGT puede ser un obstáculo para evaluar el papel relativo de procesos más simples que participan en la toma de decisiones. Esta tarea muestra una alta sensibilidad para los déficit en la toma de decisiones, y una baja especificidad para los procesos que participan en ella.¹⁸ Los trastornos en la toma de decisiones pueden tener lugar con las funciones ejecutivas intactas, pero la alteración de las funciones ejecutivas impide la correcta toma de decisiones.¹⁸ Por lo tanto, la CPF dorsolateral parece ser necesaria pero no suficiente para realizar adecuadamente estas tareas.

Otras estructuras que desempeñan un importante papel son la CCA –relacionada con la anticipación y selec-

ción de la conducta a adoptar–, la corteza insular –asociada a la asignación de valor afectivo a las señales somáticas que forman parte de la anticipación de las consecuencias afectivas de las decisiones–, la amígdala –que interviene en un sistema de alerta ante estímulos significativos, particularmente de carga afectiva negativa– y el estriado ventral, cuando se espera un estímulo reforzante. Así pues, podemos hablar de un sistema cerebral distribuido que interviene de forma dinámica en los procesos de toma de decisiones. Por tanto, siguiendo a Bechara,⁴⁵ se puede concluir que en la toma de decisiones intervienen dos mecanismos. Por un lado, un sistema impulsivo basado en la actividad de la amígdala y el estriado ventral, que indica o anticipa placer o dolor, como resultado inmediato de las posibilidades de la opción y del contexto; interviene en respuestas rápidas, generando reacciones viscerales y motoras. Por otro, un sistema reflexivo, basado en la corteza prefrontal, que se refiere a las consecuencias futuras de las posibles opciones; se activa por el recuerdo de decisiones anteriores y por la anticipación de posibles estados emocionales, inhibe el sistema impulsivo al considerar las consecuencias futuras y la experiencia anterior.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Martínez Selva JM, Sánchez Navarro JP, Bechara A, Román, F. Mecanismos cerebrales de la toma de decisiones. *Rev Neurol* 42:411-418, 2006.
- Martínez Selva JM, Sánchez Navarro JP. Decision making and the emotional brain. En Lynch, TE, ed. *Psychology of decision making in Medicine and health care*. New York: Nova Science Publishers pp. 103-141, 2007.
- Damasio AR. *El error de Descartes*. Barcelona: Crítica, 1998.
- Northoff G, Grimm S, Boeker H, Schmidt C, Birmphol F, Hell D y col. Affective judgement and beneficial decision making: Ventromedial prefrontal activity correlates with performance in the Iowa Gambling Task. *Hum Brain Mapp* 27:572-587, 2006.
- Krain AL, Wilson AM, Arbuckle R, Castellanos FX, Milham MP. Distinct neural mechanisms of risk and ambiguity: A meta-analysis of decision-making. *Neuroimage* 32:477-484, 2006.
- Tanabe J, Thompson L, Claus E, Dalwani M, Hutchison K, Banich MT. Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Hum Brain Mapp* 28:1276-1286, 2007.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee, S. W. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision making. *J Neurosci* 19:5473-5481, 1999.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 123:2189-2202, 2000.
- Hsu M, Bhatt M, Adolphs R, Tranel D, Camerer CF. Neural systems responding to degrees of uncertainty in human decision-making. *Science* 310:1680-1683, 2005.
- Koechlin E, Hyafil A. Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 318:594-598, 2007.
- Manes F, Sahakian B, Clark L, Rogers R, Antoun N, Aitken M y col. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 125:624-639, 2002.
- Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW. Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J Neurosci* 18:428-437, 1998.
- Fujiwara E, Schwartz ML, Gao F, Black SE, Levine S. Ventral frontal cortex functions and quantified MRI in traumatic brain injury. *Neuropsychologia* 46:461-474, 2008.
- Clark L, Bechara A, Damasio H, Aitken MRF, Sahakian BJ, Robbins, TW. Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain* 131:1311-1322, 2008.
- Rushworth, MFS, Behrens TEJ. Choice, uncertainty and value in prefrontal and cingulate cortex. *Nat Neurosci* 11:389-397, 2008.
- Rolls ET, McCabe C, Redoute J. Expected value, reward outcome, and temporal difference error representations in a probabilistic decision task. *Cereb Cortex* 18:652-663, 2008.
- Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends Cogn Sci* 9:159-162, 2005.
- Brand M, Recknor EC, Grabenhorst F, Bechara A. Decisions under ambiguity and decisions under risk: Correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *J Clin Exp Neuropsychol* 29:86-99, 2007.
- Fellows LK, Farah, MJ. Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cereb Cortex* 15:58-63, 2005.
- Fellows LK, Farah, MJ. The role of ventromedial prefrontal cortex in decision making: Judgement under uncertainty or judgement per se? *Cereb Cortex* 17:2669-2674, 2007.
- Koenigs M, Young L, Adolphs R, Tranel D, Cushman F, Hauser M. et al. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature* 446:908-911, 2007.
- Koenigs M, Tranel D. Irrational economic decision-making after ventromedial prefrontal damage: Evidence from the Ultimatum game. *J Neurosci* 27:951-956, 2007.
- Camille N, Coricelli G, Ballet J, Pradhat-Diehl P, Duhamel JR, Sirigu A. The involvement of the orbitofrontal cortex in the experience of regret. *Science* 304:1167-1170, 2004.
- Tranel D, Bechara A, Denburg NL. Asymmetric functional roles of right and left ventromedial prefrontal cortices in social conduct, decision-making, and emotional processing. *Cortex* 38:589-612, 2002.
- Tranel D, Damasio H, Denburg NL, Bechara A. Does gender play a role in functional asymmetry of ventromedial prefrontal cortex. *Brain* 128:2872-2881, 2005.
- Bolla KI, Eldredth DA, Matochik JA, Cadet JL. Sex-related differences in a gambling task and its neurological correlates. *Cereb Cortex* 14:1226-1232, 2004.
- Rorie AE, Newsome WT. A general mechanism for decision-making in the human brain? *Trends Cogn Sci* 9:41-43, 2005.
- Huettel SA, Stowe CJ, Gordon EM, Warner BT, Platt ML. Neural signatures of economic preferences for risk and ambiguity. *Neuron* 49:765-775, 2006.
- Beer JS, Knight RT, D'Esposito MD. Controlling the integration of emotion and cognition. *Psychol Sci* 17:448-453, 2006.
- De Martino B, Kumaran D, Seymour B, Dolan RJ. Frames, biases, and rational decision-making in the human brain. *Science* 313:684-687, 2006.
- Bechara A. Risky business: Emotion, decision-making, and addiction. *J Gamb Stud* 19:23-51, 2003.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Role of the amygdala in decision-making. *Ann N Y Acad Sci* 985:356-369, 2003.
- Tom SM, Fox CR, Trepel C, Poldrack RA. The neural basis of loss aversion in decision-making under risk. *Science* 315:515-518, 2007.
- Weller JA, Levin IP, Shiv B, Bechara A. Neural correlates of adaptive decision-making for risky gain and losses. *Psychol Sci* 18:958-964, 2007.
- Kuhnen CM, Knutson B. The neural basis of financial risk taking. *Neuron* 47:763-770, 2005.
- Dreher JC, Kohn P, Berman KF. Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cereb Cortex* 16:561-573, 2006.
- D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, Cohen JD. BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* 319:1264-1267, 2008.
- Cohen MX, Heller AS, Ranganath C. Functional connectivity with anterior cingulate and orbitofrontal cortices during decision-making. *Brain Res Cogn Brain Res* 23:61-70, 2005.
- Hajcak G, Moser JS, Holroyd CB, Simons RF. It's worse than you thought: The feedback negativity and violations of reward prediction in gambling tasks. *Psychophysiology* 44:905-912, 2007.

Continúa la epidemia de tuberculosis asociada al sida

Tuberculosis and HIV infection: the epidemic continues



Humberto A. Metta, Columnista Experto de SIIC
Jefe de Unidad de Internación, Sala 17, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Marcelo Corti, Jefe de División VIH/Sida, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Tuberculosis (TB) is one of the re-emergent coinfections in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV) at the present time due to unequal socioeconomic development, among other reasons. The HIV/AIDS pandemic extended the incidence of TB at the beginning of the 80's. The number of people infected by the retrovirus increased due to the population growth in developing and underdeveloped countries. Mycobacterium tuberculosis (MTBC) and HIV interact in such a way that each one is able to stimulate the pathogenic role of the other. The degree of immune impairment in coinfecting patients conditions the clinical expression of TB in the HIV positive patient, with an increase in extrapulmonary forms of the disease. The rise of resistant and multidrug resistant strains of MTBC and the appearance of widely multidrug resistant strains implies a serious risk in public health and at the clinical level. Since 1990, resistant and multidrug resistant TB outbreaks have been detected in many countries, including the Argentine Republic.

Key words: tuberculosis, AIDS, human immunodeficiency virus, clinical, diagnosis

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

Resumen

La tuberculosis (TBC) constituye en la actualidad una de las coinfecciones reemergentes en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), condicionada, entre otras razones, por la falta de un desarrollo socioeconómico equitativo a nivel mundial. La pandemia de la infección por el VIH y el sida en los comienzos de la década de 1980 amplificó la incidencia de la enfermedad bacilar. El número de personas infectadas por VIH a nivel mundial continúa en ascenso debido al incremento poblacional en los países en desarrollo y subdesarrollados. *Mycobacterium tuberculosis* y el VIH interactúan de forma tal que cada uno potencia la acción patógena del otro. El grado de deterioro inmunitario del paciente coinfectado condiciona la expresión clínica de la TBC en pacientes VIH positivos, en los que se observa un incremento de las formas extrapulmonares graves de la enfermedad bacilar. El incremento de cepas de *M. tuberculosis* resistentes y multirresistentes y la aparición de cepas extensamente multirresistentes conlleva un grave riesgo en la salud pública mundial y en el nivel clínico asistencial. A partir de la década de 1990 se detectaron brotes de TB resistente y multirresistente en muchos países, entre los que se cuenta la República Argentina.

Palabras clave: tuberculosis, sida, virus de la inmunodeficiencia humana, clínica, diagnóstico

Introducción

En la actualidad, la tuberculosis (TB) ocupa el primer lugar entre las infecciones oportunistas marcadoras del sida. En este contexto, la incidencia de formas extrapulmonares graves se halla en aumento, en especial las formas ganglionares, neurológicas, óseas y abdominales.

La complejidad del problema de la TB ha determinado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) la considere una emergencia sanitaria mundial. El aumento de los índices de pobreza en los países en desarrollo y en ciertas áreas de los países industrializados, el crecimiento demográfico, las migraciones en busca de mejores condiciones de vida, el crecimiento de la población marginal de los grandes centros urbanos y el descuido de los programas de control de la TB, entre otros, constituyen determinantes de este cuadro de situación. Esta coinfección reemergente en una realidad socioeconómica deteriorada se vio amplificada por la aparición de la pandemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida en los comienzos de la década de 1980.¹⁻³

Epidemiología

La tercera parte de la población mundial se halla infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, lo que representa aproximadamente 1 700 millones de personas. Existen aproximadamente 30 millones de enfermos, produciéndose al menos 10 millones de casos nuevos cada año. La mayoría de los infectados residen en países en desarrollo. La TB ocasiona tres millones de muertes anuales, cifra que supera la provocada por el sarampión y el paludismo y que representa el 6% del total de defunciones. La enfermedad por *M. tuberculosis* es la principal causa de muerte por un único agente patógeno a nivel mundial, 27% de las cuales son prevenibles. El 75% de los afectados tienen menos de 50 años de edad, es decir que son activos desde la perspectiva laboral.⁴ En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y de acuerdo con cifras del Programa de TB del gobierno de la ciudad, se asistieron 2 171 casos de TB, 52.8% (1 147 pacientes) residentes en la ciudad y 47.1% (1 022 enfermos) procedentes del conurbano bonaerense. El hospital F. J. Muñiz, centro de referencia para enfermedades infecciosas del gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, asistió al mayor número de pacientes, con 743 casos que representan el 34.2% del total.

Por otra parte, a nivel mundial, el número de personas infectadas por el VIH en 2007 se estimaba en 33 millones.⁵ Más del 95% de ellas viven en países de renta nacio-

Recepción: 21/7/2009 - Aprobación: 4/3/2010
Primera edición, www.sicisalud.com: 29/3/2010

Enviar correspondencia a: Humberto A. Metta, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina
hmetta@sinectis.com.ar

nal baja o media, aproximadamente el 50% son mujeres y 2.3 millones son niños menores de 15 años, lo que evidencia la superposición de grupos vulnerables entre los afectados por ambos patógenos.⁶

Si bien las tasas de prevalencia de la infección por VIH a nivel mundial tienden a estabilizarse, el número de personas infectadas continúa en ascenso debido al incremento poblacional en los países en desarrollo, en especial en el África subsahariana y en el sudeste asiático.⁵

A partir de mediados de la década de 1980 se comprueba una reemergencia de la TB, con crecimiento exponencial, e íntimamente ligada a la pandemia VIH/sida. Desde el inicio de la pandemia y en forma creciente, la TB representa la principal causa de enfermedad y muerte entre los infectados por el retrovirus en los países en desarrollo.^{7,8}

La superposición de poblaciones infectadas por el VIH y *M. tuberculosis* favorece la interacción entre estos dos patógenos, con modificaciones en la presentación clínica y en los aspectos epidemiológicos de ambas enfermedades.

Interacción fisiopatogénica entre *M. tuberculosis* y VIH

Mycobacterium tuberculosis y VIH interactúan de forma tal que cada uno potencia la acción patógena del otro. El VIH modula sobre los receptores CD4, con lo que determina incremento en las tasas de reactivación de la TBC, aumenta la frecuencia de anergia cutánea a la tuberculina y de las formas extrapulmonares de la enfermedad y condiciona la malabsorción y la intolerancia a la medicación anti-tuberculosa. A su vez, el bacilo tuberculoso activa la respuesta macrofágica, por lo que aumenta la expresión del VIH, facilita la expresión de los correceptores CCR5 y CXCR4 utilizados por el VIH para su ingreso a las células blanco (los linfocitos T CD4+) y acelera la progresión de latencia clínica de la infección viral hacia la etapa de sida.⁹⁻¹⁴ Además, la infección por VIH deteriora la producción de interferón gamma específico para la micobacteria, de modo no reversible por la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).¹⁵ La enfermedad tuberculosa puede producirse por reactivación endógena o por reinfección exógena.¹⁶ Las tasas de reactivación de la TBC entre la personas que adquieren la infección retroviral varían entre el 7% y el 10% por año; mientras que los no infectados por el VIH lo hacen con tasas del 8% durante el curso de toda la vida.^{10,11,17} El desarrollo de enfermedad por *M. tuberculosis* puede tener lugar en cualquier momento durante el curso de la infección retroviral, aunque con diferentes manifestaciones clínicas según el grado de inmunodeficiencia.¹⁸ El riesgo de desarrollar TBC activa se incrementa 113 veces ante la existencia de coinfección por el VIH y en 170 veces si la persona cursa el estadio de sida, mientras que lo hace 4 a 16 veces en otras condiciones de inmunosupresión.¹⁹

Los pacientes coinfectados eliminan gran cantidad de bacilos, lo que determina su fácil transmisibilidad, aun en aquellas formas extrapulmonares, lo que supone un gran riesgo para el personal de salud que los asiste.²⁰

En los coinfectados, el principal mecanismo patogénico es la reactivación de una infección bacilar latente y el factor de riesgo más importante es la infección por el VIH. La alteración del equilibrio entre citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias (con perturbación en la expresión de interleuquina 12 e interferón gamma) y la depleción apoptótica de células inmunes efectoras contribuirían con la diseminación del bacilo y la modificación del patrón histológico de las lesiones que pone de manifiesto una

reacción granulomatosa escasa en los coinfectados. La desregulación del sistema inmune inducida por el VIH genera la prevalencia de localizaciones extrapulmonares en esta población. Estas formas clínicas se asocian a una profunda inmunodeficiencia del huésped con bajos recuentos de linfocitos T CD4+ y frecuente detección de bacilemia.

En la actualidad, la TB ocupa el primer lugar entre las infecciones oportunistas marcadoras del sida²¹⁻²⁴ y, en nuestro medio, la infección por VIH es la primera de las enfermedades que se presenta como comorbilidad en casos notificados de TBC (10.4%).²⁵

Cuadro clínico

La expresión clínica de la TB en pacientes VIH positivos difiere de los cuadros habituales que se observan en pacientes no infectados por el retrovirus. Esta diferencia se acentúa de acuerdo con el grado de deterioro inmunitario del paciente. La anergia tuberculínica es un hallazgo de observación habitual en los pacientes con sida y TB. Este hecho tiene relevancia en el contexto de las condiciones clínicas e inmunológicas en que se desarrolla la enfermedad debida a *M. tuberculosis*.

En estadios tempranos de la infección retroviral, cuando existe relativa preservación del número de linfocitos T CD4+, el cuadro clínico de la TBC se asemeja al del paciente VIH negativo, con predominio de formas pulmonares o pleuropulmonares clásicas. Entre 10% y 20% de los pacientes no presentan expresión radiológica de la enfermedad.^{26,27} Ante el deterioro progresivo de la subpoblación de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/ μ l, se diagnostican con mayor frecuencia formas extrapulmonares y diseminadas graves, multibacilares, con escasa reacción granulomatosa y poca respuesta inmunitaria del huésped.²⁷ En estos casos es frecuente el compromiso del sistema nervioso, hueso, piel, la invasión de la médula ósea y las distintas formas de TB abdominal.

Las manifestaciones radiológicas pulmonares que se pueden observar en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ inferiores a 200 células/ μ l son las adenopatías hiliares y mediastínicas, derrame pleural y pericárdico (poliserositis), formas hematógenas (miliares), opacidades en segmento anterior de lóbulo superior y segmentos basales de lóbulo inferior y ausencia de cavitación.^{26,28,29} Resulta frecuente observar localizaciones pulmonares en forma simultánea con las extrapulmonares.²⁹

En nuestro país se acepta clásicamente que la TB extrapulmonar (TB-EP) constituye aproximadamente el 10% de los casos de TB en la población general.³⁰ Entre los coinfectados, la proporción de TB-EP varía desde un 4.6% hasta un 80% del total de los casos de TB según las distintas series.^{2,31-36}

En un estudio efectuado en nuestro medio, la TB-EP fue la primera enfermedad marcadora del sida, con un 42.25% del total de los casos de TB. En esta cohorte, el compromiso ganglionar (35.71%) constituyó la forma de presentación más frecuente entre las formas extrapulmonares, seguida por las formas neurológicas de la enfermedad (meningoencefalitis, tuberculosas y abscesos de cerebro).³⁷

La TB-EP en los pacientes coinfectados con VIH predomina en sujetos jóvenes (menores de 30 años), varones y se asocia con mayor porcentaje de cepas multirresistentes de *M. tuberculosis*, con tratamientos antibacilares previos, adicción a drogas intravenosas, adquisición del VIH por relaciones heterosexuales y antecedente de permanencia en prisión.^{23,24,38,39}

La localización intestinal (ileocecal) es la más frecuente entre las formas digestivas.^{39,40} Entre ellas la forma de pre-

sentación común es la de un cuadro de enterocolitis o abdomen agudo médico, que evoluciona favorablemente en la mayoría de los casos con tratamiento específico y sin necesidad de intervención quirúrgica. Asimismo, se describen casos de espondilodiscitis bacilar (mal de Pott) con absceso epidural. Otras localizaciones extrapulmonares que observamos con frecuencia en nuestra práctica clínica son la hepática, la esplénica, la cutánea y las poliserositis.³⁷ Debe incluirse en la consideración clínica la aparición de fiebre, adenopatías necróticas e incremento de la hipersensibilidad retardada en aquellos pacientes que han iniciado el tratamiento antituberculoso y la TARGA, como expresión de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).^{42,43}

Finalmente, los pacientes con TB y sida presentan con frecuencia comorbilidades a causa del estadio avanzado de la infección debida al retrovirus y, en muchos casos, debido a su diagnóstico tardío.

Diagnóstico

Datos o pruebas que sugieren fuertemente la presencia de *M. tuberculosis* son la elevación de la lactico-deshidrogenasa (LDH > de 200 U/l) y de la adenosinadesaminasa (ADA > 45 U/l). Ambas pruebas en líquido pleural obtenido por punción resultan altamente sugestivas del origen bacilar del derrame, si se excluyen el empiema, la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico, en el caso de la ADA. Son asimismo representativos la hiperproteinorrea con pleocitorrea mononuclear, con o sin disociación albuminocitológica e hipoclorurorrea en el líquido cefalorraquídeo de aquellos pacientes con compromiso neurológico. En estos casos corresponde establecer el diagnóstico diferencial con meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans*.³⁷

Es de destacar la importancia que adquiere la ultrasonografía como método orientador para el diagnóstico, en aquellos casos en los que no es posible identificar la micobacteria en los exámenes directos de las muestras clínicas y en las formas diseminadas. En este contexto resultan fuertemente sugestivos de compromiso por *M. tuberculosis*, la identificación de adenopatías retroperi-toneales (correlación etiológica del 60%), las lesiones esplénicas focales hipoecogénicas y la presencia de ascitis.^{44,45}

El diagnóstico de confirmación en individuos VIH positivos no difiere del que se realiza en pacientes con serología negativa. El estudio de la muestra clínica se realiza en forma directa con la coloración de Ziehl-Neelsen y el cultivo en medio de Lowenstein-Jensen o con el método radiométrico de BACTEC. Para reducir la utilización de material radiactivo se está implementando la utilización simultánea de un método fluorométrico junto con los métodos clásicos antes mencionados.

TB resistente y multirresistente

La TB multirresistente se define como la enfermedad tuberculosa provocada por cepas de *M. tuberculosis* que presentan resistencia frente a isoniazida (INH) y rifampicina (RFP), independientemente de su resistencia a otros fármacos. La resistencia puede ser de dos clases: primaria, que se caracteriza por la presencia de cepas resistentes de *M. tuberculosis* en un paciente sin antecedentes de haber recibido tratamiento tuberculostático; y secundaria o adquirida, como consecuencia de errores o incumplimientos terapéuticos. La multirresistencia en la TB es la resistencia bacteriana más grave que hay en la actualidad. El tratamiento de un caso multirresistente implica un costo 100 veces mayor al del tratamiento convencional. Recientes avan-

ces en las técnicas de biología molecular han permitido demostrar la existencia de mecanismos genéticos de *M. tuberculosis* en la resistencia a drogas, generalmente producidos por mutaciones puntuales en determinados genes.

La emergencia de cepas de *M. tuberculosis* resistentes y multirresistentes conlleva un grave riesgo para la población mundial; la mayoría de los casos se han detectado en centros urbanos superpoblados y pobres y se asociaron con una elevada morbimortalidad.^{31,32}

A partir de la década de 1990 se detectaron brotes de TB resistente (TB-R) y multirresistente (TB-MR) asociados con el sida en diversas instituciones cerradas de distintos países, junto con un incremento de las tasas de resistencia de esas cepas.⁴⁶ En la ciudad de Nueva York, las tasas de prevalencia de TB-MR se modificaron a partir de los primeros años de esa década. Tasas del 3% en 1987 se incrementaron al 18% en 1994. Este incremento se relacionó con la presencia de infección por VIH, adicción a drogas intravenosas, sexo femenino, residencia en barrios pobres y tipo racial.^{47,48}

Las causas que determinan la aparición de resistencia son: la selección incorrecta de drogas respecto de la cepa que afecta al paciente; el incumplimiento en la administración de drogas efectivas, debido a factores propios del paciente o del sistema de salud; insuficiente número de fármacos activos o útiles en un esquema dado y, finalmente, la adición de una droga por vez en el intento de modificar un plan terapéutico en curso.⁴⁹ Si bien la pandemia de VIH/sida no provoca la resistencia del bacilo, amplifica el problema, particularmente en grandes centros urbanos.⁵⁰

Entre 1990 y 1992, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) investigaron una serie de brotes en 8 hospitales y un correccional estatal, con la identificación de 297 casos. La mayoría de estos pacientes se hallaban coinfectados por el VIH; la mortalidad se aproximó al 70% y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de TB y el deceso fue de 4 a 16 semanas.⁵¹ Otras comunicaciones de esa época confirmaron la complejidad del problema.⁵²⁻⁵⁴

La Argentina no se sustrajo a esta emergencia y fue identificada por la OMS como un país con alta prevalencia de TB-MR. Esto se debió a que la encuesta nacional de resistencia a drogas antituberculosas realizada en 1994 en nuestro país registró la transmisión nosocomial de TB-MR, que estaba emergiendo precisamente ese año en grandes conglomerados urbanos entre pacientes con sida. A mediados de esa década se documentaron brotes hospitalarios de TB-MR asociados a sida en Buenos Aires, el conurbano bonaerense, La Plata y Rosario. El brote ocurrido en el Hospital F. J. Muñiz fue el de mayor magnitud, con más de 800 casos diagnosticados entre 1992 y 2004, y adquirió proporciones epidémicas. En la División B de asistencia de pacientes con enfermedad VIH/sida del Hospital F. J. Muñiz de la ciudad de Buenos Aires se registraron en los dos primeros años de la epidemia 130 casos con compromiso pulmonar (49.3%), extrapulmonar (6.9%) y enfermedad diseminada (43.8%). La tasa de letalidad en esta población fue del 87% y poco más del 70% de las cepas evidenciaron resistencia a 5 o más drogas. Por el método de *restriction fragment length polymorphisms* (RFLP) pudo comprobarse homología de bandas en el 94.7% de los aislamientos, a los que se denominó cepa M, confirmando la diseminación intranosocomial del bacilo.^{55,56} Además, la cepa causante de este brote no sólo se diseminó entre pacientes VIH positivos sino entre personas no infectadas por el retrovirus.⁵⁷ Durante 2007 se diagnosticó en la ciudad de

Buenos Aires un total de 17 casos de TB-MR, 6 de ellos en pacientes VIH positivos y 11 en sujetos VIH negativos.

Las condiciones de riesgo para desarrollar resistencia en un paciente en tratamiento son: antecedentes de fracaso de tratamiento previo, recaídas, antecedentes de tratamientos sin implementación de DOT (siglas en inglés de estrategia de tratamiento directamente observado), pacientes incapaces de brindar detalles sobre el nombre de la medicación recibida, duración del tratamiento y/o características de las formas farmacéuticas de la medicación y pacientes tratados en áreas con inadecuado suministro de drogas o con programas deficientes para el control de la enfermedad.^{2,33,34}

Debe sospecharse resistencia de *M. tuberculosis* en ausencia de tratamientos previos ante la existencia de antecedentes de residencia en países (regiones o áreas) con alta incidencia de TB-R o MR, convivencia con personas procedentes de esos países, permanencia en instituciones carentes de adecuadas medidas de control de infecciones, asistencia de pacientes con TB-R o MR y TB en pacientes inmunocomprometidos.^{2,33,34}

La prevención de la transmisión institucional de *M. tuberculosis* incluye la rápida identificación del caso índice, el correcto aislamiento respiratorio con la prescripción del tratamiento específico y la protección y control del personal de salud en riesgo de adquirir la infección.⁵⁸

Finalmente, en los últimos años se ha observado la emergencia de cepas con un patrón de resistencia ampliado. A este tipo se lo denomina TB extremadamente farmacoresistente (XDR-TB, por sus siglas en inglés). Se incluyen

en este grupo aquellas cepas multirresistentes que presentan resistencia adicional a cualquier fluoroquinolona y al menos a una de las tres drogas inyectables de segunda línea: amikacina, kanamicina o capreomicina.^{59,60} La XDR-TB sólo puede tratarse con un conjunto de fármacos más caros y con peores efectos secundarios que los utilizados para tratar la TB-MR. La XDR-TB está muy extendida y 45 países han notificado por lo menos un caso. El problema es importante en los países de la antigua Unión Soviética, donde el número de casos de XDR-TB es elevado, tanto en términos relativos como absolutos. Los niveles de resistencia a fármacos de segunda línea son también altos en Japón y en Corea del Sur y moderados en Sudáfrica. La OMS ha establecido un Plan Global de Acción para combatir la XDR-TB, dirigido a las autoridades de salud pública de los países adherentes. El plan establece básicamente los siguientes puntos: 1) determinar la dimensión del problema, mediante rápidas evaluaciones en cada área; 2) incrementar la capacidad de los laboratorios, en especial en el desarrollo de pruebas rápidas para determinar la sensibilidad a las drogas; 3) mejorar la capacidad técnica de los profesionales en administración de salud y clínicos para responder con eficacia ante brotes de XDR-TB y el manejo de pacientes afectados; 4) implementar medidas de control de la infección; 5) incrementar los fondos para la investigación para el desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de la TB; 6) incrementar los fondos para la investigación para el desarrollo de pruebas de diagnóstico rápido; 7) promover el acceso universal a los antirretrovirales en el contexto de la coinfección *M. tuberculosis*/VIH.⁶¹

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Guía Técnica OPS/OMS. Bol Ofic Sanit Panam 115:4, 1993.
2. Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York city: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of TBC control programs. *Am Rev Respir Dis* 144:745-749, 1992.
3. Reichman L. The U-shaped curve of concern *Am Rev Respir Dis* 144:741-742, 1991.
4. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 72:1-6, 1991.
5. UNAIDS/WHO, 2008. http://data.unaids.org/pub/GlobaIReport/2008/GR08_2007_HIVPrevWallMap_GR08_en.jpg
6. Fauci AS. Debate: la pandemia global de sida continúa creciendo. En: Harrison: Principios de medicina interna. 16ª edición Capítulo 173. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y procesos relacionados. Harrison Online 6/2007.
7. Moore D, Liechty C, Ekwaru P, et al. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. *AIDS* 21:713-9, 2007.
8. Quy HT, Cobelens FG, Lan NT, et al. Treatment outcomes by drug resistance and HIV status among tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 10:45-51, 2006.
9. Braun M, Cote T, Rabkin C. Trends in death with tuberculosis during the AIDS era. *JAMA* 269:2865-2868, 1993.
10. Allen S, Batungwanayo K, Kerlikowske AR, et al. Two-year incidence of tuberculosis in cohorts of HIV-infected and uninfected urban Rwandan women. *Am Rev Respir Dis* 146:1439-1444, 1992.
11. Selwyn PA, Sckell BM, Alcubas GH, et al. High

12. risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268:504-509, 1992.
12. Peloquin CA, MacPhee AA, Bering SE. Malabsorption of antimycobacterial medications. *N Engl J Med* 329:1122-1123, 1993.
13. Mariani F, Goletti D, Ciaramella A, et al. Macrophage response to Mycobacterium tuberculosis during HIV infection: relationships between macrophage activation and apoptosis. *Curr Mol Med* 1:209-16, 2001.
14. Rosas Taraco AG, Arce Mendoza AY, Caballero Olin G, Salinas Carmona MC. Mycobacterium tuberculosis upregulates coreceptors CCR5 and CXCR4 while HIV modulates CD14 favoring concurrent infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22:45-51, 2006.
15. Sutherland R, Yang H, Scriba TJ, et al. Impaired IFN-gamma-secreting capacity in mycobacterial antigen-specific CD4 T cells during chronic HIV-1 infection despite longterm HAART. *AIDS* 20:821-9, 2006.
16. Van Rie A, Warren R, Richardson M, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 341:1174-1179, 1999.
17. Selwyn PA, Hartel V, Lewis E, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 320:545-550, 1989.
18. Whalen C, Horsburgh CR Jr, Hom D, et al. Site of disease and opportunistic infection predict survival in HIV-associated tuberculosis. *AIDS* 11:455-460, 1997.
19. Centers for Diseases Control. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 41(RR-11):1-71, 1992.
20. Hutton M, Stead WW, Cauthen GM, et al.

- Nosocomial transmission of tuberculosis associated with a draining abscess. *J Infect Dis* 161:286-295, 1990.
21. Calpe JL, Chiner E, Marin J, Martínez C, López MM, Sánchez E. Evolución de la declaración de la tuberculosis en un área sanitaria de la Comunidad Valenciana desde 1987 hasta 1999. *Arch Bronconeumonol* 37:417-423, 2001.
22. Chakraborty MS, Chakraborty A. Tuberculosis and HIV illness. *J Indian Med Assoc* 98:103-106, 2000.
23. Anglada Curado FJ, Gómez Bermudo J, Carmona Campos E, y col. Orquiepididimitis tuberculosa como inicio clínico de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *Actas Urol Esp* 23:898-899, 1999.
24. Perlman DC, El Helou P, Salomon N. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Sem Respir Infect* 14:344-352, 1999.
25. Red para la atención de la tuberculosis. Ministerio de Salud. Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2006.
26. Sharp V, Lockhart B, Squires KE. Pulmonary tuberculosis with a normal admission chest X-ray: incidence and clinical characteristics. 9th International Conference on AIDS, Abstract PO-807-1243, 1993.
27. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, et al. Tuberculosis in HIV infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 10:388-398, 2004.
28. Mukadi Y, Perriens JH, St. Louis ME, et al. Spectrum of immunodeficiency in HIV -1 patients with pulmonary tuberculosis in Zaire. *Lancet* 342:143-146, 1993.
29. Daley CL. The typically 'atypical' radiographic presentation of tuberculosis in advanced HIV disease. *Tuber Lung Dis* 76:475-476, 1995.

Uma revisão do tratamento com corticosteróides da distrofia muscular de Duchenne

Duchenne muscular dystrophy: A review of corticosteroid-based treatment



David Feder, Columnista Experto de SIIIC
Professor titular Farmacologia, Faculdade de Medicina do ABC, San Pablo, Brasil

Luiza Panosso Macedo, aluna do 3º ano do curso de medicina,
Faculdade de Medicina do ABC, San Pablo, Brasil

Renata Schewed Razaboni, aluna do 3º ano do curso de medicina, Faculdade de Medicina do ABC, San Pablo, Brasil

Helena Wohlers Sabo, aluna do 3º ano do curso de medicina, Faculdade de Medicina do ABC, San Pablo, Brasil

Karina Pérez Sacardo, aluna do 3º ano do curso de medicina, Faculdade de Medicina do ABC, San Pablo, Brasil

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an inherited X-linked recessive form of muscular dystrophy, which affects 1 in 3.500 men, and is caused by a mutation in the gene coding for the protein dystrophin. Most DMD patients show absence of dystrophin. Until a molecular therapy is available for this condition, corticosteroids temporary increase muscular function. Several studies have demonstrated that both prednisone (0.75 mg/kg) and deflazacort (0.9 mg/kg) increase muscular mass and delay DMD progression. The use of corticosteroids delay the loss of independent ambulation, the rate of muscular degeneration, and it also improves cardiac and respiratory function. Aside from their positive effects on motor function preservation, prednisone and deflazacort are associated with significant side effects. Deflazacort has fewer side effects, but the risk of developing cataracts is higher. The beneficial and side effects of corticosteroids must be carefully monitored.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, corticosteroids, prednisone, deflazacort



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

Resumo

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença (*enfermedad*) recessiva ligada ao cromossomo X (na região p21) que ocorre (*se produce*) por uma mutação no gene responsável pela síntese da proteína distrofina que resulta em uma quantidade muito reduzida, nula ou em uma forma anormal dessa proteína. Até (*Hasta*) que a terapia molecular possa ser obtida somente (*obtenida sólo*) os corticóides aumentaram temporariamente a função muscular. São utilizados os seguintes corticóides: prednisona e prednisolona (0.75 mg/kg) e deflazacort (0.9 mg/kg). Os corticóides aumentam massa muscular, retardam a velocidade de degeneração muscular, aumentam o tempo de deambulação e também a capacidade respiratória e cardíaca. No entanto (*Sin embargo*), esteróides possuem (*poseen*) diversos efeitos colaterais. O deflazacort causa menos efeitos colaterais, exceto (*excepto*) a catarata. Os efeitos (*efectos*) benéficos e colaterais dos corticóides precisam ser monitorizados de perto (*de cerca*).

Palabras clave: distrofia muscular de Duchenne, corticosteróides, prednisona, deflazacort

Introdução

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X (na região p21) que ocorre por uma mutação no gene responsável pela síntese da proteína distrofina que resulta em uma quantidade muito reduzida, nula ou em uma forma anormal dessa proteína.

A distrofina é uma proteína transmembrânica que atua na fibra muscular ligando filamentos intracelulares de actina à MEC (*matriz extracelular*) e outras glicoproteínas transmembrânicas. Sua quantidade reduzida ou forma alterada ocasiona uma instabilidade da fibra muscular e um influxo (*influxo*) de cálcio alterado que leva à sua morte e necrose (*necrosis*) e, sua subsequente substituição por tecido (*tejido*) fibroso e adiposo.

A DMD tem incidência de 1:3 500 nascimentos masculinos e tem prevalência de 1.9 a 3.4 casos por 100 000 habitantes sendo o tipo mais comum de distrofia na infância.

A DMD não é clinicamente detectável até cerca de 2-4 anos de idade quando surgem os primeiros sinais (*signos*):

há uma fraqueza (*debilidad*) muscular progressiva, inicialmente nos membros inferiores; no início da doença o músculo gastrocnêmio sofre (*sufre*) substituição por tecido fibroso levando a uma pseudo-hipertrofia e ao sinal de Gowers positivo (movimento de rolamento (*rotación*) do corpo, onde o paciente ajoelha-se (*se arrodilla*) e apoia-se no chão (*piso*) com a extensão dos dois antebraços e levanta-se com dificuldade após (*luego de*) colocar as mãos sobre os joelhos (*rodillas*)). Com a evolução da doença há a perda (*hay pérdida*) de deambulação por volta dos 7-12 anos e desenvolvimento (*desarrollo*) de escoliose 5-6 anos, em média, após perda de deambulação. Os sinais de degeneração dos músculos cardíaco e esquelético se intensificam na adolescência. A doença leva à morte por volta (*alrededor*) da segunda ou terceira década de vida devido à insuficiência respiratória e/ou cardíaca. O diagnóstico é clínico e é confirmado pelo estudo do DNA ou através da biópsia muscular.

Hoje (*Hoy*) não há nenhuma cura disponível, entretanto o tratamento com esteróides tem se mostrado eficiente. Em uma revisão recente relatamos os benefícios relacionados ao uso de corticóides como a prednisona, prednisolona e deflazacort,¹⁴ no entanto os temores dos familiares com relação aos efeitos colaterais e o desconhecimento dos profissionais da saúde fazem com que o uso de corticóides seja ainda (*aún es*) pequeno no Brasil.

Recepción: 14/4/2009 - Aprobación: 17/10/2009

Primera edición, www.siiic.salud.com: 19/10/2009

Enviar correspondência a: David Feder, Faculdade de Medicina do ABC, San Pablo, Brasil
david-feder@uol.com.br

Este trabalho tem por objetivo revisar recentes trabalhos publicados até 2008 relacionando o uso de corticosteróides no tratamento da DMD, avaliando seus efeitos terapêuticos e adversos.

Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura na qual utilizamos como critério de inclusão: Estudos sobre DMD tratados com corticóides em pacientes de ambos os sexos, entretanto só foram (*solo fueron*) encontrados estudos ligados ao sexo masculino, de qualquer idade, em qualquer fase do desenvolvimento da doença, sem restrição de etnia e o tempo do tratamento. Foi procurado (*buscado*) no Pub Med artigos até o ano de 2008.

Descritores: muscular dystrophy, Duchenne, corticoid, prednisone, prednisolone, deflazacort, steroids, glicocorticoid, corticosteroid.

Mecanismo de ação dos corticosteróides

Os efeitos fisiológicos, farmacológicos e clínicos dos corticóides são bem estabelecidos, mas os mecanismos de ação (*acción*) exatos na DMD ainda não são bem elucidados (*dilucidados*).

Acredita-se (*Se cree*) que os corticóides tenham grande importância em vários aspectos da distrofia e algumas hipóteses são feitas (*se hacen*) para explicar sua ação:²⁵

- Efeito positivo dos esteróides na miogênese.
- Efeitos anabólicos positivos, resultando em aumento da massa muscular.
- Estabilização da membrana da fibra muscular.
- Atenuação na necrose, sendo este efeito controverso.
- Efeito na concentração intracelular do cálcio.
- Aumento da utrofina, proteína análoga à distrofina cuja superexpressão poderia reduzir o efeito da ausência de distrofina.
- Redução do processo inflamatório no músculo.
- Aumento dos níveis musculares de creatina e taurina.
- Interferência na transmissão neuromuscular.
- Alteração dos níveis de RNAm dos genes do sistema imune.
- Efeito imunossupressor, com redução das células mononucleares, em particular das células CD8. Este é um mecanismo pouco provável, visto que (*dado que*) a azatioprina, que apresenta o mesmo mecanismo de ação, não tem capacidade de retardar a evolução da doença.

Os efeitos adversos dos corticóides também são importantes e merecem atenção.

Os corticóides possuem efeito imunossupressor que pode propiciar (*puede proporcionar*) o aparecimento de doenças oportunistas. Alguns trabalhos demonstram que o uso de corticóides pode levar a doenças virais e bacterianas como sarampo e tuberculose, o que impede a continuidade do tratamento.³¹

O uso de corticóides sintéticos também pode levar à síndrome de Cushing com diminuição da absorção intestinal de cálcio, diminuição da densidade óssea e conseqüente osteoporose. Devido a isso (*Por esto*), em muitos casos, pacientes tratados com corticóides recebem suplemento de cálcio e vitamina D.

Estudos com a utilização dos corticóides

Na tabela 1 estão relacionados os estudos recentes com o uso de corticóides na DMD.

Nos pacientes em que foram administrados corticóides (deflazacort ou prednisona/prednisolona com diferentes doses por tempo variável de um estudo a outro, dependendo do trabalho) foram observados os seguintes efeitos.

Efeitos terapêuticos

Função motora

Alguns trabalhos demonstram melhora da força motora total (*forza motriz total*) com o uso de corticóides.^{2,4,6,21,27,25,31} Concomitantemente, com o aumento da força também pode haver melhora na habilidade motora e na capacidade de realizar exercícios físicos, como levantar do chão, andar ou correr 9 m e subir quatro degraus (*escalones*).^{2,4,5,13,18,25,27,29,31} Ainda em alguns trabalhos é demonstrado um aumento da massa muscular.² Como conseqüência de alguns desses efeitos houve (*hubo*) um prolongamento do tempo da deambulação.^{2,7,18,20,21,31} Estudos com altas doses de prednisolona demonstram uma indução da expressão de distrofina, utrofina e desmina junto com uma estabilização da fibra muscular, o que acarreta em uma preservação da célula que evita a sua morte e leva à melhora da função motora.¹⁶

Função pulmonar

Os trabalhos demonstraram melhora da capacidade vital pulmonar.^{2,6,13,20,21,27,31} Isso se deve à melhora na força dos músculos respiratórios ou axiais.¹³

Função cardíaca

Os trabalhos demonstram a preservação da função cardíaca com uso de corticóides antes do desenvolvimento de uma disfunção ventricular.^{6,18,23-25} Ainda, com o uso de deflazacort 93% dos tratados não apresentaram disfunção ventricular comparado a 53% dos não tratados.²⁴

O uso de corticóides por quatro anos e posterior interrupção preserva a função cardíaca por seis anos após a parada (*luego de la interrupción*) do tratamento.²³

Há também trabalhos que relatam que o uso de deflazacort diminui a freqüência de cardiomiopatia dilatada (32% nos tratados comparados a 58% no grupo controle).¹⁸

Escoliose

O uso de corticóides nos trabalhos revisados apresenta um efeito benéfico sobre o desenvolvimento da escoliose.

Demonstra-se diminuição da severidade da escoliose nos pacientes tratados^{2,18,21,27} onde o grau da escoliose pode chegar a $46 \pm 24^\circ$ nos não tratados comparado com $14 \pm 2.5^\circ$ nos tratados¹⁸ e, com isso, há redução da necessidade de cirurgia da coluna vertebral.^{2,18,20,21} Em outro estudo, 52% dos pacientes não tratados necessitaram de cirurgia, comparados a 11.1% dos tratados com prednisona e nenhum dos tratados com deflazacort.²

Houve em outros trabalhos um retardo no aparecimento da escoliose e aumento da idade que a maior severidade se pronuncia.^{6,20}

Efeitos adversos

Peso

O tratamento com corticóides apresentou (*presentó*), na maioria dos casos, aumento do peso^{2,6,17,21,24,27,29,31} o que muitas vezes é um fator que impede (*impide*) a continuidade ao tratamento.^{21,31} Apesar disso, outros estudos não mostram diferenças significativas de peso entre os pacientes tratados e não tratados.^{4,18}

Altura

O uso de corticóides pode retardar a maturação (*maduración*) óssea e, por isso, freqüentemente é achado (*se encuentra*) um crescimento abaixo do normal. Portanto, uma estatura inferior nos pacientes tratados em comparação aos não tratados.^{6,18,20,24} Em outro estudo com uso

Tabela 1.

| Autor | Tipo de estudo | Dose da medicação | Pacientes | Efeitos adversos | Resultados |
|-------------------------------|----------------|--|---|--|---|
| Houde et al ¹⁸ | Po | Inicialmente 0.9 mg/kg/dia de D ajustado no máximo em 1.0 mg/kg/dia, por 8 anos e média de 66 meses. Doses diárias. | 79 pacientes com DMD, sendo 37 tratados com D e 42 não tratados (controle). | Fratura de vértebras e crescimento diminuído. | O uso de D preserva a função cardíaca, retarda a perda de deambulação, diminui a severidade da escoliose, eliminando a necessidade de cirurgia na coluna. |
| Mavrogeni et al ²⁵ | Po | 0.9 mg/kg/dia de D por, no mínimo, 7 anos com doses diárias. | 34 pacientes com DMD sendo 17 tratados com D, com idade entre 17 e 22 anos, e 17 não tratados (controle) com idade entre 12 e 15 anos. | O trabalho não descreve efeitos colaterais. | Pacientes tratados com D apresentam melhores resultados em relação aos músculos esquelético e cardíaco em comparação aos não tratados, embora os aqueles sejam mais velhos. |
| Markham et al ²⁴ | Co | 0.75 mg/kg/dia de P ou 0.9 mg/kg/dia de D por 4.5 anos em média. Doses diárias. | 37 pacientes com DMD, sendo 14 tratados (9 com P e 5 com D) e 23 não tratados (controle). | Excesso de peso nos pacientes tratados com esteróides | O tratamento com esteróides antes da disfunção ventricular retarda seu desenvolvimento. |
| Kinaili et al ²⁰ | Ro | 0.75 mg/kg/dia de PO 10 dias por mês, durante, em média, 1 ano. | 123 pacientes com DMD com idade ≥ 17 anos, sendo 37 tratados e 86 não tratados (controle). | O trabalho não descreve efeitos colaterais. | Os pacientes tratados com PO têm menos chance de desenvolver escoliose antes dos 14 anos. |
| Parreira et al ²⁹ | Co | 1 mg/kg/dia de D com doses diárias e 0.75 mg/kg/dia de PO administrado por 10 dias e pausa de 10 dias, por 14 meses. | 32 pacientes com DMD tratados com corticóides, com idade de 5 a 12 anos. | Excesso de peso nos pacientes tratados. | A perda da força muscular e das habilidades motoras em pacientes com DMD foi mais lenta com o uso de corticóides. |
| Daftary et al ¹³ | Ro | 0.75 mg/kg/dia de P ou 0.9 mg/kg/dia de D. | 35 pacientes com DMD, entre 7 e 12 anos, com DMD, sendo 10 tratados e 25 não tratados (controle). | O trabalho não descreve efeitos colaterais. | O fluxo máximo da tosse e a pressão expiratória máxima dos pacientes em corticoterapia são maiores do que nos não tratados. |
| Gáti et al ¹⁶ | Co | Biópsia do músculo esquelético (400 mg) e cultura com posterior administração de α -metilprednisolona (1 μ M e 10 μ M) e outros inibidores. | Meninos de 4 anos de idade com DMD. | O trabalho não descreve efeitos colaterais. | O tratamento com PO não afeta a proliferação das fibras musculares, mas afeta a morfologia delas. |
| Bonifati et al ⁷ | Ro | P a 0.75 mg/kg/dia por 1 ano passando para 1.5 mg/kg/dia até a perda da ambulação. D a 0.9 mg/kg/dia por 1 ano passando para 1.8 mg/kg/dia até perda da deambulação. | 48 pacientes com DMD. | O trabalho não descreve efeitos colaterais. | O grupo que apresentava a diferença no gene GRL foi muito pequeno não permitindo a formulação de dados estatísticos relevantes. |
| Hussein et al ¹⁹ | Co | 0.75 mg/kg/dia por 6 meses. | 30 pacientes com DMD sendo 18 tratados e 12 não tratados (controle) | O trabalho não descreve efeitos colaterais. | Correlação positiva entre a melhora funcional e histológica com diminuição das células Dendríticas e com o mecanismo imunológico envolvendo DC e Mics. |
| King et al ²¹ | Co | 0.75 mg/kg/dia de P e 0.9 mg/kg/dia de D durante 3 anos. | 143 pacientes com DMD sendo 75 tratados e 68 não tratados (controle), com idade entre 11.3 e 22.5 anos. | O grupo tratado teve aumento de fraturas na coluna vertebral e apresentou cefaléia. | Diminuição das fraturas, da escoliose, prolongação da deambulação e aumento da altura no grupo tratado. |
| Biggar et al ⁶ | Co | 0.9 mg/kg/dia de D, diminuindo a dose conforme o aumento da idade, do peso e dos efeitos colaterais. | 74 pacientes com DMD, sendo 40 tratados e 34 não tratados (controle), com idade entre 10 e 18 anos. | O grupo tratado em relação ao não tratado possuía altura inferior, maior peso corpóreo, cataratas e fraturas vertebrais. | Os tratados tiveram maior capacidade de realizar os exames físicos, melhor função pulmonar e o desenvolvimento da escoliose neste grupo foi mais tardio. |
| Pradhan et al ³¹ | Co | 0.75 mg/kg/dia de PO com doses diárias por 2 anos. | 34 pacientes com DMD, sendo 15 tratados com PO, com idade média de 8.83 ± 1.25 anos e 19 não tratados (controle) com idade média de 8.18 ± 0.65 anos. | Aumento do peso e aparência facial de Cushing. Alguns apresentaram Tuberculose, leucocitose infecções de garganta de repetição e sarampo. | Houve um retardo de 3 anos na perda da deambulação no grupo que tomava PO. Houve melhora da capacidade respiratória, da força muscular, do tempo de andar, levantar e subir escadas. |
| Alman ¹ | RL | _____ | _____ | _____ | O tratamento ideal seria trocar o gene alterado do paciente por um normal, porém, como isso ainda não é possível, os corticóides são a melhor alternativa para melhora da qualidade de vida do paciente. |
| Strober ³⁴ | RL | _____ | _____ | _____ | Enquanto a cura por terapia gênica não é possível, a intervenção através de fisioterapia e assistência respiratória pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Devem ser analisados os riscos-benefícios do uso de corticóides. |
| Balaban et al ² | Ro | 0.75 mg/kg/dia de P e 0.9 mg/kg/dia de D durante 7 anos. | 49 pacientes com DMD, sendo 18 tratados com P, 12 com D e 19 não tratados (controle), com idade entre 13 e 16 anos. | O grupo tratado teve ganho de peso, queda de cabelo, sintomas gástricos, hipertensão, mudança de comportamento e fraturas da coluna vertebral. | Os esteróides prolongam a deambulação, aumentam a capacidade de realizar exercícios físicos, aumentam a capacidade vital pulmonar, retardam fraturas e cirurgias da coluna vertebral no grupo tratado. |
| Markham et al ²³ | Ro | Qualquer dose desde que o uso seja por mais de 6 meses. | 111 pacientes com DMD sendo 48 tratados com esteróides e 63 não tratados (controle), com idade inferior a 22 anos. | O trabalho não descreve efeitos colaterais. | Houve maior força de ejeção e melhor função cardíaca no grupo tratado. |
| Beenaker et al ⁴ | Co | Forma intermitente: Nos 10 primeiros dias do mês, 0.75 mg/kg/dia de P e nos outros 20 dias do mês, placebo. Esse ciclo ocorria por 2 meses e durou 6 meses. | 16 pacientes com DMD sendo 7 tratados com P e 9 não tratados (controle). | Irritabilidade, aparência facial de Cushing e hiperatividade. | No grupo tratado houve maior velocidade na realização dos exercícios, físicos, maior força muscular total e também dos músculos proximais. |
| Hawker et al ¹⁷ | Co | 0.08 mg/kg/dia de alendronato com 0.3-0.96 mg/kg/dia de D por 2 anos. | 16 pacientes com DMD tratados com D e alendronato. | O trabalho não descreve efeitos colaterais. | Houve uma associação negativa entre a idade dos pacientes, uso de corticóides e densidade óssea. O Alendronato manteve estável a densidade óssea o que permitiu o crescimento dos pacientes tratados. |
| Moxley et al ²⁷ | RL | Qualquer dose com uso a curto ou a longo prazo. | _____ | O trabalho não descreve efeitos colaterais. | |

Po = Prospectivo; Co = Coorte; Ro = Retrospectivo; RL = Revisão de literatura; D = deflazacort; P = prednisona; PO = Prednisol.

de deflazacort e prednisona os pacientes não tratados eram em média 10 cm maior que os tratados.²⁴

Alterações ósseas

Houve diminuição da densidade óssea e conseqüente evolução para osteoporose, o que pode levar (*puede causar*) ao aumento do número de fraturas.^{17,21} No grupo tratado com corticóides fraturas de vértebras foram freqüentes;^{2,9,18,21} nos não tratados não houve relato desse tipo de fratura, mas houve outros tipos de fraturas sendo mais freqüente nos ossos proximais (*huesos proximales*)^{2,18,21} e menos nos distais (*distales*).^{17,18}

Alterações oculares

Foi relatado o aparecimento de catarata relacionado ao uso de corticóides, principalmente com o deflazacort.^{2,6,17,18} Nesses estudos a maioria dos casos só surgiu após 5 anos ou mais do início tratamento, onde 49% dos pacientes tratados com deflazacort desenvolveram catarata e em 94% destes a catarata foi diagnosticada após 5 anos.¹⁸

Outros efeitos adversos

Alguns trabalhos relatam efeitos adversos menos comuns e em menor número tais (*tales*) como dores musculares,²⁷ sintomas gastrintestinais,^{2,27} hipertensão arterial,² alterações de comportamento e irritabilidade,^{2,4,27} fâcias em lua cheia (*cara de luna llena*),^{4,27,31} queda de cabelo,² cefaléia,²¹ acne^{2,6} e hirsutismo.⁶

Discussão

Atualmente, a corticoterapia sistêmica é o principal tratamento na DMD e, apesar dos seus efeitos adversos conhecidos que sugerem comprometimento da qualidade de vida dos pacientes, na maioria dos estudos revisados, os efeitos terapêuticos dos corticosteróides sobrepõem-se (*se sobreponen*) aos adversos, atuando (*actuando*) num maior espectro dos sintomas da distrofia do que as outras drogas disponíveis.

A principal ação terapêutica dos corticóides envolve seu efeito antiinflamatório sistêmico que retarda a evolução da doença, diminuindo seus sintomas mais graves, como a necrose muscular e conseqüente substituição por tecido fibroso e adiposo.

Existem três principais corticóides sintéticos usados no tratamento dos pacientes com DMD: prednisona, prednisolona e deflazacort. A prednisolona é a forma metabolicamente ativa da prednisona e ambas podem ser administradas por via oral, assim como o deflazacort, uma oxazolona derivada da prednisona, que apresenta dosagem equivalente a 1:1.3 desta, ou seja, 1 mg de prednisona equivale a 1.3 mg de deflazacort.²⁵

Como na DMD há perda progressiva da força muscular e das habilidades motoras, este é um ponto importante para determinar a eficácia do tratamento com corticóides.

Na maioria dos estudos, os grupos tratados apresentaram melhora na função e habilidade motoras. Essa melhora da força muscular pode ser mensurada através de alguns testes que estimulam grupos musculares tanto dos membros inferiores e tronco quanto de todo o corpo, e dos membros superiores através do levantamento de peso.^{2,4,6,21,25,27,31} Entretanto, a melhora das habilidades motoras pode ser observada através de testes que medem o tempo para levantar-se do chão (manobra de Gowers), para andar nove metros e subir escada (*escalera*).^{2,4,6,13,18,25,27,29,31}

Em relação ao tratamento com corticóides na DMD, a melhora na força muscular relaciona-se ao aumento do período de deambulação, entretanto, estes estudos usam

testes que medem a força muscular de forma geral, tanto dos membros superiores, que apresentam uma evolução mais lenta da doença, quanto dos membros inferiores e tronco, que são os mais prejudicados. Dessa forma um estudo mostra que somente (*solo*) a força muscular não é um parâmetro para medir a eficácia do tratamento com corticóides devendo-se realizar testes da função e da habilidade motora para comprovar essa ação benéfica.²⁹ Apesar dos resultados dos testes da função motora terem várias particularidades, é aceito (*se acepta*) que os corticóides prolonguem a deambulação^{2,7,18,20,21,31} e melhorem a capacidade do paciente para realizar exercícios corriqueiros (*habituales*) como andar ou subir escadas sem ajuda (*ayuda*) de outra pessoa, ou alimentar-se, e numa fase mais avançada da doença respirar sem ajuda de aparelhos (*aparatos*) por um período prolongado.

Invariavelmente haverá perda de deambulação, mais lenta com o uso de corticóides, sendo que neste momento há associação com a piora (*el empeoramiento*) da escoliose.

Essa deformidade é outro fator preocupante e tem freqüência estimada em 68%-90% nos portadores de DMD e costuma apresentar-se em sua forma mais severa por volta dos 17 anos (5-6 anos após perda de deambulação).²⁰ Grupos tratados com esteróides apresentaram diminuição da escoliose e da sua severidade.^{2,6,18,21,27} No entanto, outros estudos demonstram que o uso de prednisolona não altera a severidade que será atingida (*alcanzada*) pela escoliose, apenas retarda seu tempo de aparição, tendo relação inversa, aos 17 anos, com a perda de deambulação e não tem relação com a duração do tratamento. Os pacientes tratados têm 80% mais chance de começar a desenvolver a escoliose somente depois dos 14 anos, retardando, portanto seu aparecimento, mas sem ação comprovada na diminuição da severidade da escoliose aos 17 anos,²⁰ embora (aunque) os estudos discordem em relação à severidade da escoliose, o uso dos corticóides diminui a necessidade de cirurgia da coluna vertebral.^{2,18,20,21}

Há uma melhora também na função pulmonar com o tratamento dos corticóides. Acredita-se que isso seja relacionado (*se relaciona*) à melhora da força dos músculos respiratórios e, apesar do conhecido efeito imunossupressor dos corticóides que pode levar a infecções oportunistas,³¹ há aumento da eficiência da tosse possibilitando uma melhor defesa do organismo.¹³

O comprometimento da função cardíaca na DMD ainda é pouco estudado. Há indícios de que o uso dos corticóides preserve a função do miocárdio e previna o aparecimento de disfunções ventriculares e outras cardiomiopatias, retardando seu aparecimento na doença. A cardiomiopatia representa, junto com a insuficiência pulmonar, a principal causa de óbito na DMD (*óbito en la DMD*).^{6,18,23-25}

O tratamento com corticóides tem como principal efeito adverso o ganho (*incremento*) de peso, fator que muitas vezes impede a adesão (*adhesión*) ao tratamento a longo prazo.^{2,6,17,21,24,27,29,31}

Os trabalhos mostram aumento do peso nos tratados⁶ tanto com o uso de deflazacort, quanto de prednisona.^{2,21,24} Entretanto, em determinados estudos onde se comparam pacientes tratados com deflazacort e prednisona, o tratamento com prednisona provoca maior ganho de peso.⁴ Um trabalho apresenta uma hipótese para o aumento de peso com o uso de corticóides, que seria na verdade uma grande perda de massa muscular (*pérdida de masa muscular*) nos não tratados devido à evolução da doença, portanto, um aumento de peso relativo com o tratamento.²⁷

Alguns estudos indicam ainda que pacientes tratados com prednisona apresentaram maior ganho de peso do que os tratados com deflazacort,⁴ o que pode explicar os estudos

que demonstram não haver diferença significativa no peso dos tratados com deflazacort e o grupo não tratado, sendo o ganho de peso um fator natural na evolução na doença.¹⁸

O uso de deflazacort ou prednisona por tempo prolongado leva a freqüentes alterações ósseas, tanto relacionadas ao maior número de fraturas e osteoporose, quanto ao menor crescimento.

Trabalhos demonstram que há maior número de fraturas nas vértebras^{2,9,18,21} em relação aos membros, e também maior número de fraturas nos ossos longos (largos)²¹ nos pacientes tratados com corticóide.

Entretanto, outro trabalho demonstra que a freqüência de fraturas nos membros dos tratados não apresenta diferença significativa dos não tratados e acredita que as fraturas daqueles devam-se ao (*de aquellos se deben a*) maior período de deambulação resultante do tratamento concomitantemente ao desenvolvimento de osteoporose por efeito adverso do corticóide.¹⁸ A osteoporose pode ser tratada com o uso do alendronato de sódio.^{18,21,31}

Outro efeito nos ossos relacionado ao uso a longo prazo (*largo plazo*) de deflazacort ou prednisona com início na infância, é o retardo da maturação óssea; com isso há crescimento diminuído e estatura inferior nos pacientes tratados em relação aos não tratados.^{6,18,20,24}

Com o uso do deflazacort principalmente, são descritas alterações oculares, em especial a catarata assintomática que não tem aumento da pressão intra-ocular nem diminuição da acuidade visual (*agudeza visual*).^{2,6,17,18} Nos exames regu-

lares feitos (*hechos*) nos pacientes tratados, a catarata não foi detectada antes de 2 anos de tratamento com deflazacort, embora alguns trabalhos relatem desenvolvimento precoce da catarata após 4 meses do tratamento.⁶

Alguns trabalhos relatam efeitos adversos menos comuns tais como dores (*dolores*) musculares,²⁷ sintomas gastrintestinais,^{2,27} hipertensão arterial,² alterações de comportamento e irritabilidade,^{2,4,27} aparência facial de Cushing,^{4,27,31} queda de cabelo,² cefaléia,²¹ acne^{2,6} e hirsutismo.⁶

Conclusão

Com esta revisão concluímos que o uso de corticóides, é um tratamento bastante eficaz para retardar os efeitos degenerativos da distrofia muscular de Duchenne e promover melhor qualidade de vida aos pacientes, mesmo com seus efeitos adversos.

Um bom relacionamento (*buena relación*) médico-paciente com a discussão com os pacientes e seus familiares sobre os riscos (*riesgos*) e benefícios da adesão (*adhesión*) minimizam as incertezas com relação aos corticóides.

Apesar da eficácia do tratamento são necessários mais estudos para elucidar os mecanismos pelos quais os corticóides agem na doença e novos estudos para determinar qual o melhor esquema de tratamento e qual o corticóide mais eficaz, minimizando os efeitos colaterais.

Também são importantes estudos relacionados à terapia gênica e molecular que podem trazer uma cura à distrofia muscular de Duchenne.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alman BA. Duchenne muscular dystrophy and steroids: pharmacologic treatment in the absence of effective gene therapy. *Pediatr Orthop* 25(4):554-6, 2005.
- Balaban B et al. Corticosteroid treatment and functional improvement in Duchenne muscular dystrophy: Long-term effect. *Am J Phys Med Rehabil* 84:843-850, 2005.
- Balogopal P et al. Oxandrolone enhances skeletal muscle and alters global gene expression profile in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 209:530-539, 2005.
- Beenakker EAC et al. Intermittent Prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy: a randomized controlled trial. *Arch Neurol* 62:128-132, 2005.
- Biggar WD et al. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *The J Pediatr* 138(1):45-50, 2001.
- Biggar WD et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord* 16(4):249-55, 2006.
- Bonifati DM et al. The glucocorticoid receptor N363S polymorphism and steroid response in Duchenne dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77(10):1177-9, 2006.
- Brunelli S et al. Nitric oxide release combined with nonsteroidal antiinflammatory activity prevents muscular dystrophy pathology and enhances stem cell therapy. *PNAS* 104:264-269, 2007.
- Bushby K, Griggs R. 145th ENMC International Workshop: Planning for an international trial of steroid dosage regimes in DMD (for DMD) *Neuromuscul Disord* 17:423-428, 2003.
- Campbell C, Jacob P. Deflazacort for the treatment of Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. *BMC Neurology* 3:7, 2007.
- Carter GT et al. Effect of voluntary wheel-running

- exercise on muscles of the mdx mouse. *Neuromuscul Disord* 5(4):323-32, 1995.
- Chakkalakal JV et al. Molecular, cellular, and pharmacological therapies for Duchenne/Becker muscular dystrophies. *FASEB J* 19(8):880-91, 2005.
- Daftary AS et al. Effect of long-term steroids on cough efficiency and respiratory muscle strength in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 119:320-324, 2007.
- Feder D, Langer AL. Uso dos corticóides no tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne *Jornal Brasileiro de Medicina* 89(1):57-9, 2005.
- Garrood P et al. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular dystrophy on corticosteroid therapy. *Neuromuscul Disord* 18:71-73, 2007.
- Gati I et al. Effects of inhibitors of the arachidonic acid cascade on primary muscle culture from a Duchenne muscular dystrophy patient. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 77:217-223, 2007.
- Hawker G et al. Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchenne's muscular dystrophy. *Arch Phys Medicine and Rehabilitation* 86(2):284-8, 2005.
- Houde S et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: An 8-year follow-up. *Pediatr Neurol* 38:200-206, 2008.
- Hussein MR et al. The effect of glucocorticoid therapy on the inflammatory and dendritic cells in muscular dystrophies. *Int J Exp Pathol* 87(6):451-61, 2006.
- Kinali M et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 11:160-166, 2007.
- King WM et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 68(19):1607-13, 2007.
- Kocabas S et al. Anesthetic management of a child with Duchenne muscular dystrophy undergoing correction of Fallot's Tetralogy. *Pediatric Anesthesia*

- 18:439-452, 2008.
- Markham LW et al. Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 26:768-771, 2005.
- Markham LW et al. Corticosteroid treatment retards development of ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 18:365-370, 2008.
- Mavrogeni S et al. Effect of deflazacort on cardiac and sternocleidomastoid muscles in Duchenne muscular dystrophy: A magnetic resonance imaging study. *Eur J Paediatr Neurol* doi:10.1016/j.ejpn.2008.02.006, 2008.
- Miura P et al. IRES-Mediated Translation of Utrophin a is enhanced by glucocorticoid treatment in skeletal muscle cell. *PLoS ONE* 3(6):e2309. doi:10.1371/journal.pone002309, 2008.
- Moxley III RT ET al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 64:13-20, 2005.
- Muenster T et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade by pyridostigmine in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Anesthesia* 18:251-25, 2008.
- Parreira SLS et al. Quantification of muscle strength and motor ability in patients with Duchenne muscular dystrophy on steroid therapy. *Arq Neuropsiquiatria* 65(2-A):254-250, 2007.
- Pastoret C, Sebille A. mdx mice show progressive weakness and muscle deterioration with age. *J Neurological Sciences* 129:97-105, 1995.
- Pradham S. Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy with imminent loss of ambulation. *J Neurol* 253(10):1309-16, 2006.
- Radley HG et al. Duchenne muscular dystrophy: focus on pharmaceutical and nutritional interventions. *IJBCB* 39:469-477, 2007.

La eficacia de la terapia de movimiento inducido por restricción se relaciona con la neuroplasticidad

Constraint-induced movement therapy promotes neuroplasticity after stroke: mechanisms of neuroplasticity



Lynne V. Gauthier, Columnista Experta de SIC
Graduate student, Department of Psychology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

Taub Edward, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

Abstract

An increasing body of evidence suggests that not only does the brain control and interpret experience, but that the experiences of the individual can have an equally profound reciprocal effect on the brain's structure and function. These effects have been observed both macroscopically in humans (using structural magnetic resonance imaging) and at the level of the synapse in rodents. This study will review the impact that experience can have on brain structure and suggest how neuroplasticity may be harnessed through rehabilitation paradigms to promote better recovery of function after neurological damage.

Key words: CI therapy, neuroplasticity, rehabilitation, voxel-based morphometry, structural brain change



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

Resumen

Existe cada vez más información que permite sugerir que no es únicamente el cerebro el que controla e interpreta las experiencias. En cambio, las experiencias individuales pueden tener un efecto recíproco sobre la estructura y el funcionamiento cerebral. Dicho efecto fue observado en humanos a nivel macroscópico mediante resonancia magnética estructural funcional y, a nivel sináptico, en roedores. En el presente estudio se evaluó el efecto de las experiencias sobre la estructura cerebral y el modo de obtención de neuroplasticidad mediante paradigmas de rehabilitación con el objetivo de fomentar una recuperación funcional más adecuada luego del daño neuronal.

Palabras clave: terapia de movimiento inducido por restricción, neuroplasticidad, rehabilitación, morfometría basada en vóxeles, cambio estructural cerebral

La mayoría de la información sobre los efectos de la experiencia en individuos normales y la intervención terapéutica en seres humanos con antecedentes de daño cerebral se obtuvo mediante técnicas de neuroimágenes funcionales. Dichas técnicas de evaluación arrojaron resultados muy heterogéneos sujetos a efectos poco claros que resultaron en hallazgos conflictivos. No obstante, durante los últimos 10 a 15 años se crearon técnicas nuevas que permiten demostrar el efecto del aprendizaje y la experiencia sobre la estructura cerebral. Dichas técnicas incluyen la morfometría (por ejemplo, la morfometría basada en vóxeles y la morfometría basada en deformación) y las imágenes con tensor de difusión.

En diferentes estudios efectuados mediante dichas técnicas se mostró que la neuroplasticidad que depende de la experiencia modifica la estructura cerebral de los individuos sanos. Por ejemplo, Draganski y col. demostraron un aumento focal de la sustancia gris, en regiones cerebrales involucradas en la percepción e integración visuomotoras, simultáneo al desempeño de individuos que aprendían a hacer malabarismo.¹ El estudio intensivo también permitió demostrar el aumento de la sustancia gris en la corteza parietal lateral posterior y en el hipocampo posterior.² Además se observaron cambios de la estructura cerebral en individuos cuyas profesiones requieren un entrenamien-

to intensivo en un dominio en especial. Por ejemplo, los taxistas de la ciudad de Londres requieren un aprendizaje espacial intensivo y poseen un volumen hipocámpico posterior superior que se correlaciona con el tiempo de conducción.³ De igual modo, los pianistas presentan un aumento de la densidad de la sustancia gris y de la integridad de la sustancia blanca en regiones cerebrales involucradas en la ejecución y coordinación bimanual de los movimientos.^{4,5}

La terapia de movimiento inducido por restricción (TMIR) provoca cambios neuroplásticos luego del daño neurológico. Dicha terapia brinda un paradigma valioso para el estudio de la plasticidad inducida por rehabilitación en seres humanos ya que es una de las pocas terapias de rehabilitación cuya eficacia tiene validación empírica. Su aplicación tiene lugar principalmente durante la fase crónica del daño, cuando la reorganización espontánea errónea es menos probable. Además, tiene un nivel elevado de estandarización y provoca efectos terapéuticos significativos.⁶⁻¹² La TMIR incluye tres elementos principales. Uno de los componentes es el entrenamiento intensivo del brazo más afectado. Dicho entrenamiento consiste en la modelación de movimientos durante una tarea repetitiva indicada por un terapeuta físico u ocupacional entrenado. La modelación es un procedimiento conductual que consiste en el aumento paulatino de la dificultad de la tarea a medida que se logran mejorías progresivas del movimiento. En cierta medida el entrenamiento es similar al ejecutado en la terapia física tradicional pero tiene una intensidad muy superior; los pacientes reciben tres horas diarias de terapia durante diez días consecutivos a un ritmo de respuesta (es decir, intensidad) específico. El segundo com-

Recepción: 10/3/2009 - Aprobación: 13/10/2009

Primera edición, www.sicisalud.com: 18/1/2010

Enviar correspondencia a: Lynne V. Gauthier, University of Alabama at Birmingham, AL 35294, Birmingham, EE.UU.
lynnevg@uab.edu

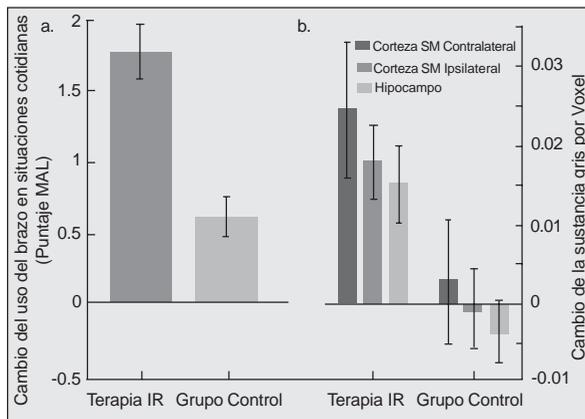


Figura 1. Cambios estructurales cerebrales paralelos a los cambios del uso del brazo en la vida cotidiana. **a.** El cambio del uso del brazo en situaciones cotidianas medido mediante la escala de calidad de movimientos del cuestionario *Motor Activity Log* fue significativamente superior en el grupo que recibió terapia IR en comparación con el grupo restante ($F_{(1,32)} = 26.0$, $p < 0.0001$). Los datos mostrados representan los cambios medios para el grupo que recibió terapia IR ($n = 16$) y el grupo control ($n = 20$) con la inclusión de las barras correspondientes a los errores estándar. **b.** De igual modo, el grupo que recibió terapia IR presentó un aumento superior de la sustancia gris en las áreas de la corteza sensoriomotora (SM) contralateral ($p < 0.002$) e ipsilateral ($p = 0.023$) y en el hipocampo bilateral ($P_{\text{ipsilateral}} = 0.033$ y $P_{\text{contralateral}} < 0.005$). Los datos coinciden con los cambios medios de cada región de interés con la inclusión de las barras correspondientes a los errores estándar.

ponente de la terapia es la restricción prolongada del movimiento del brazo menos afectado durante el 90% del tiempo de vigilia para estimular el empleo del brazo más afectado. El tercer componente es la transferencia de las técnicas conductuales diseñada para facilitar el pasaje de los logros terapéuticos a las actividades cotidianas. La transferencia incluye un contrato conductual según el cual el paciente acuerda restringir el empleo del brazo no afectado durante el 90% del tiempo de vigilia y emplear el brazo afectado para realizar actividades específicas. También incluye el monitoreo de la vitalidad del brazo mediante la aplicación diaria de una entrevista estructurada (*Motor Activity Log*) sobre la cantidad y calidad de realización de 30 actividades cotidianas. Por último, incluye la resolución de problemas con ayuda del terapeuta para superar las barreras percibidas mediante el empleo de la extremidad afectada en la vida cotidiana. La transferencia de los logros es fundamental para obtener resultados terapéuticos y aumenta la eficacia de la terapia al fomentar el uso del brazo en el ambiente cotidiano unas tres veces más en comparación con la ejercitación intensiva aislada.^{9,10,13} La TMIR demostró eficacia para el tratamiento de los pacientes con déficit motor asociado a diferentes entidades neurológicas como daño cerebral traumático,¹⁴ esclerosis múltiple,¹⁵ parálisis cerebral¹⁶ y hemisferectomía juvenil.¹⁶

La eficacia de la TMIR puede ser atribuida en parte a la neuroplasticidad.⁹ Mediante estimulación magnética transcraneal se demostró que la TMIR aumenta las representaciones corticales de los músculos de la extremidad superior afectada en la corteza motora primaria ipsilesional en pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular.¹⁷⁻¹⁹ Además, el aumento del reclutamiento de la corteza motora fue paralelo a la mejoría y a la cantidad de tiempo de uso del brazo durante el día.¹⁸ Se demostró que la TMIR produce cambios funcionales de la excitabilidad, el índice metabólico o el flujo sanguíneo cerebral de las regiones cerebrales ipsilesionales asociadas con el brazo afectado.^{20,21} Otros investigadores demostraron que la TMIR induce reorganizaciones funcionales en regiones cerebrales contralesionales.^{22,23} Esto podría reflejar una reorganización de la función del hemisferio menos afectado. Una

limitación de dichos estudios es que se realizaron mediante técnicas de diagnóstico por imágenes como la estimulación magnética transcraneal,¹⁷⁻²¹ la tomografía por emisión de positrones²⁰ y la resonancia magnética funcional (RMNf)²¹ que permiten registrar alteraciones de la excitabilidad, del índice metabólico o del flujo sanguíneo cerebral. Dichos parámetros pueden fluctuar de un momento a otro.

Gauthier, Taub y col. fueron los primeros en demostrar un cambio estructural cerebral luego de dos semanas de TMIR mediante morfometría basada en vóxeles. Los pacientes con accidente cerebrovascular crónico que recibían TMIR para el miembro superior presentaron cambios significativos en la sustancia gris de áreas sensitivas y motoras en ambos hemisferios cerebrales y en el hipocampo. Dichos cambios estuvieron acompañados por una mejoría significativa de la función espontánea del miembro superior.¹³ En un grupo control integrado por pacientes que recibieron solamente el componente de entrenamiento motor de la TMIR en el laboratorio se observaron mejorías muy inferiores del uso del brazo para realizar tareas cotidianas. Además, los integrantes del grupo control no presentaron un cambio estructural cerebral significativo (Figuras 1 y 2). Más aun, la magnitud de incremento de la sustancia gris en cada una de las cortezas sensoriomotoras y en el hipocampo se correlacionó significativamente con la cantidad y la calidad del uso del brazo más afectado para realizar las actividades cotidianas (Figura 3).

La ausencia de cambios observables de la sustancia gris entre los pacientes que recibieron la terapia menos intensiva (es decir, la ejercitación motora exclusivamente en el laboratorio) fue en cierta medida sorpresiva para los autores. Dicho hallazgo tiene al menos tres explicaciones posibles. La hipótesis más interesante enuncia que los cambios neuroplásticos son sensibles a la importancia conductual de la actividad motora. Dicha actividad puede consistir en el uso del brazo más afectado para realizar actividades cotidianas en el hogar, estimulado mediante la transferencia. Jenkins, Merzenich y col. demostraron un fenómeno similar en el sistema sensorial de los monos. En sus estudios se demostró que la estimulación sensorial repetitiva relevante desde el punto de vista conductual resulta en una expansión plástica de las representaciones corticales de los dedos estimulados mientras que la estimulación sensorial no relevante desde el punto de vista conductual no afectó significativamente dichas regiones.²⁴ La relevancia conductual fue asegurada al solicitar al mono que realizara una discriminación precisa ante diferencias en la estimulación táctil con el fin de obtener alimentos o líquidos como recompensa.

Otra explicación posible es que la neuroplasticidad dependa de la complejidad de los movimientos motores. Las conductas motoras cotidianas son más complejas que las tareas estructuradas utilizadas para el entrenamiento motor en el laboratorio e involucran la coordinación simultánea de más grupos musculares. La hipótesis que enuncia que la neuroplasticidad depende al menos parcialmente de la complejidad de los actos motores deriva de información obtenida en animales de experimentación. Los monos entrenados para realizar una tarea compleja (recuperar píldoras de contenedores de alimento de diámetro pequeño) presentaron una expansión de las representaciones de los dedos en la corteza motora primaria.²⁵ En cambio, no se observaron modificaciones de las representaciones corticales de los monos que realizaron movimientos repetitivos simples (recuperar píldoras de contenedores de alimento de diámetro grande).²⁶ Asimismo, las ra-

tas entrenadas para realizar tareas complejas presentaron una expansión de las representaciones corticales de los dedos y de las muñecas de las patas delanteras y una organización más compleja de los mapas motores en comparación con las ratas asignadas a realizar tareas menos complicadas. También se demostró un aumento del volumen del neuropilo en la capa V neuronal y un engrosamiento significativo de las cortezas motoras en el primer grupo.²⁷ La relación mencionada fue igualmente demostrada al comparar ratas que recibían ejercitación regular con ratas entrenadas para realizar movimientos acrobáticos más complejos. Las ratas que recibieron un entrenamiento acrobático (que incluía patrones de movimiento nuevos y complejos) presentaron un aumento de la cantidad de sinapsis del lóbulo paramediano del cerebelo, en tanto que las ratas que realizaron una cantidad elevada de ejercicios no complejos no presentaron dicho incremento.^{28,29} El entrenamiento acrobático también evitó la pérdida de volumen de la corteza sensoriomotora adyacente al infarto luego de la isquemia focal, en comparación con la ejercitación no compleja.³⁰

La tercera posibilidad es que la TMIR promueva un cambio conductual generalizado en los pacientes en situaciones reales. La TMIR enseña a los pacientes a superar la falta de uso aprendida (es decir que los pacientes son capaces de utilizar el brazo afectado para realizar las actividades cotidianas pero fracasan al hacerlo debido al aprendizaje que tuvo lugar durante el período posterior al daño).^{11,31} Antes de recibir la TMIR, muchos pacientes capaces de utilizar el brazo más afectado no lo usan para realizar la mayoría de las actividades cotidianas. En cambio, utilizan el brazo sano para realizar el trabajo de ambas extremidades. La TMIR refuerza significativamente el intento por realizar actividades de manera independiente con el brazo más afectado. Muchos pacientes crónicos con antecedentes de accidente cerebrovascular tienen estilos de vida significativamente sedentarios antes de recibir la TMIR. En consecuencia, la mejoría del desempeño relacionado con las actividades cotidianas amplía considerablemente la experiencia cotidiana de los pacientes. Como ya se mencionó, la experiencia personal influye sobre la estructura y la función del cerebro humano. Los animales también presentan un incremento de la neuroplasticidad (aumento de la angiogénesis,³² neurogénesis,³³ sinaptogénesis³⁴ y gliosis³⁵) cuando son expuestos a ambientes enriquecidos.

Si bien el estudio realizado por Gauthier, Taub y col. es una demostración clara de la plasticidad estructural provocada por la rehabilitación motora eficaz, son necesarias

investigaciones adicionales para esclarecer los mecanismos celulares y moleculares subyacentes a la respuesta neuropilástica ocasionada por la TMIR. Entre los mecanismos posibles se incluye la sinaptogénesis, la gliosis, la angiogénesis y la neurogénesis, procesos posibles durante las dos semanas de duración de la TMIR. Los modelos de entrenamiento motor efectuados en animales de experimentación pueden permitir la comprensión de los mecanismos celulares subyacentes al aumento de la sustancia gris inducido por la rehabilitación.

En muchos estudios realizados en animales se informó un aumento considerable de la sinaptogénesis en el cerebelo^{28,29} y la corteza sensoriomotora^{27,36} luego del entrenamiento motor. Como se mencionó, dicho aumento de la cantidad de sinapsis sólo tiene lugar en presencia de aprendizaje de conductas motoras significativas, complejas o ambas y no ante el aumento aislado del empleo de los miembros. Los cambios de la estructura sináptica también se observaron espontáneamente luego del daño neuronal de la región de la corteza motora correspondiente a las patas delanteras.^{30,36,37} Los resultados mencionados sugieren que luego del entrenamiento o el daño neurológico se producen cambios difusos de la conectividad sináptica. En algunos estudios se sugirió que la combinación del entrenamiento motor con el daño neurológico se asocia con cambios de la estructura sináptica más significativos en comparación con lo observado ante el entrenamiento o el daño neurológico aislados.^{30,36,38,39} Luego del entrenamiento en acrobacias complejas, los animales con antecedentes de infarto demostraron un aumento leve pero significativo del volumen del neuropilo y de las dendritas por neurona en las capas II/III y del volumen cortical general en la corteza motora heterotópica contralesional.³⁰ Dichos efectos no se observaron luego del entrenamiento o el infarto aislado.³⁶ Este efecto potenciado se relacionaría con el aumento de las sinapsis únicas y de los botones sinápticos múltiples (en tanto que el aumento aislado de los botones sinápticos múltiples da cuenta del incremento de la cantidad de sinapsis en animales con lesiones o con entrenamiento aislado). Esto sugiere que no sólo el cerebro dañado tendría más potencial de plasticidad sino que el entrenamiento crearía una reorganización intrínsecamente diferente de la observada ante un entrenamiento equivalente en el cerebro no dañado. Según dicho hallazgo, el entrenamiento potencia aun más la respuesta neuropilástica natural posterior al daño del sistema nervioso central de los mamíferos. El entrenamiento acrobático también demostró utilidad para prevenir la pérdida del neuropilo de la corteza sensoriomotora adyacente a la lesión.³⁰ No queda claro si esto refleja un efecto neuroprotector o la creación de sinapsis nuevas⁴⁰ en reemplazo de las pérdidas ocasionadas por el episodio isquémico. No obstante, es evidente que la sinaptogénesis generalizada se produce luego del entrenamiento motor complejo en el hemisferio ipsilesional y contralesional del cerebro dañado del mamífero. Por lo tanto, la sinaptogénesis es un mecanismo probablemente responsable del aumento bilateral de la sustancia gris en la corteza sensoriomotora y el hipocampo de los pacientes que reciben TMIR.

La angiogénesis es otro mecanismo que puede dar cuenta de aumento de la sustancia gris. La información obtenida en animales de experimentación demuestra sistemáticamente que la angiogénesis aumenta en animales sometidos a ejercitación cardiovascular intensiva.^{29,32} La angiogénesis en el hipocampo y la corteza prefrontal también se estimula en ratas ubicadas en ambientes enriquecidos.³² Esto sugiere que el aumento de la estimulación y

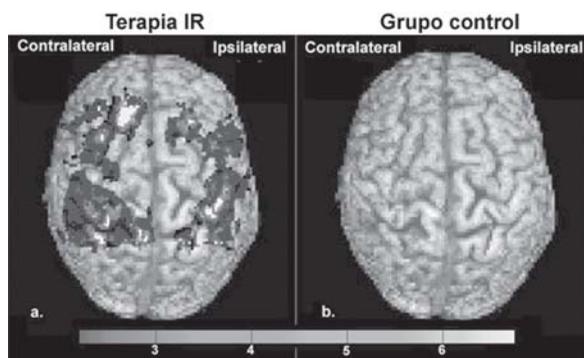


Figura 2. Imágenes del cambio de la sustancia gris en la superficie cortical. Aumento de la sustancia gris en un cerebro estándar para (a) el grupo que recibió la terapia IR y (b) el grupo control. La imagen de la superficie fue creada con una profundidad de 20 mm. Los valores en las barras de color indican el valor estadístico *t* que oscila entre 2.2 y 6.7.

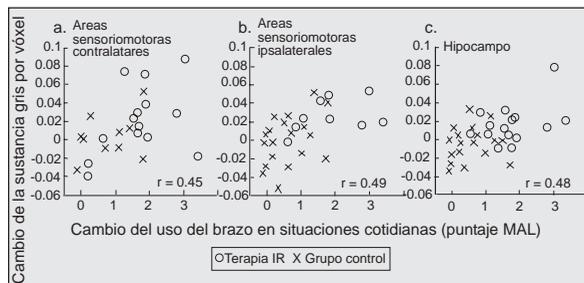


Figura 3. Relación entre la magnitud de aumento de la sustancia gris y de cambio del uso del brazo en la vida cotidiana. El aumento de la sustancia gris en las regiones sensorial y motora contralaterales (a) e ipsilaterales (b) y el hipocampo (c) se correlaciona significativamente con la mejoría del resultado de la escala QOM del MAL ($r_s \geq 0,45$, $P_s \leq 0,024$). Los pacientes que recibieron terapia IR están representados con 'O' (n = 12, 15 y 16, respectivamente) y los pacientes del grupo control con 'X' (n = 13, 20 y 20, respectivamente).

el aprendizaje también favorecen la angiogénesis. Ambos mecanismos podrían operar para favorecer la angiogénesis durante el proceso de rehabilitación. El entrenamiento motor intensivo brinda a los pacientes una cantidad significativa de ejercicio. Además, los pacientes interactúan con los terapeutas y concurren en forma regular al laboratorio.

Esto representa un cambio ambiental significativo para muchos pacientes que se encuentran aislados en sus hogares antes de iniciar el tratamiento. Por lo tanto, es posible que la angiogénesis tenga lugar en el cerebro de los pacientes que reciben TMIR o terapia motora. Dado que los cambios estructurales significativos sólo se observaron en los pacientes que recibieron TMIR, es improbable que la angiogénesis de cuentas de la mayor parte del cambio observado en la sustancia gris luego de la TMIR. Sin embargo, esto no excluye el papel importante de la angiogénesis respecto de la recuperación funcional posterior al daño neurológico. La angiogénesis favorecería la adquisición de habilidades motoras al permitir que los vasos sanguíneos respondan de manera más apropiada a los cambios de la demanda metabólica (las células endoteliales viejas tienen una capacidad disminuida de dilatación⁴¹). La angiogénesis también se asoció significativamente con otros procesos neuroplásticos como la neurogénesis^{42,44,45} y la sinaptogénesis.⁴³ En consecuencia, la angiogénesis tiene un papel importante al facilitar los procesos neuroplásticos y sería importante para la neuroplasticidad inducida por la rehabilitación.

Otro mecanismo que permitiría explicar el aumento de la sustancia gris asociado con la TMIR es la gliosis. Los astrocitos son un tipo de célula de la glía que tendría un papel especialmente importante respecto de la neuroplasticidad estructural. Dichas células se encuentran involucradas en la provisión de energía a las neuronas, la recaptación y liberación de transmisores, la modulación de la transmisión sináptica, la vasomodulación y la promoción de la actividad mielinizante de los oligodendrocitos.⁴⁶⁻⁴⁹ En consecuencia, tienen un papel importante en la serie de procesos neuroplásticos discutida con anterioridad.

La proliferación astrocítica se observó luego del entrenamiento de rehabilitación en un ambiente enriquecido en ratas lesionadas en comparación con controles lesionados y se asoció con un nivel superior de recuperación conductual.³⁵ Kleim y col. también demostraron que el volumen de los astrocitos aumenta luego del entrenamiento motor complejo. Dicho aumento disminuye durante un intervalo de 4 semanas una vez interrumpido el entrenamiento. Por lo tanto, los autores concluyeron que es probable que la proliferación glial refleje la magnitud de uso de las sinapsis nuevas.⁵⁰ Dado que los pacientes que recibieron TMIR refirieron una utilización mayor del brazo más

afectado en comparación con los que recibieron la terapia clásica, el aumento diferencial de la proliferación de los astrocitos podría dar cuentas del aumento estructural superior de la sustancia gris en pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular que reciben TMIR.

La neurogénesis representa otro mecanismo que podría ser responsable del aumento de la sustancia gris. Si bien siempre se creyó que la formación de neuronas nuevas no podía tener lugar en la adultez, en estudios realizados en seres humanos y en animales de experimentación se demostró que la neurogénesis adulta tiene lugar continuamente en determinadas regiones cerebrales como la zona subventricular⁵¹ y el giro dentado^{52,53} y que las neuronas nuevas tienen la capacidad de migrar hacia otras regiones de la corteza.⁵⁴ Además, existe información reciente que indica que los progenitores neuronales están presentes en la corteza del sistema nervioso maduro de los mamíferos⁵⁵ pero típicamente se mantienen inhibidos.⁵⁶ Más aun, los precursores astrocíticos poseen la capacidad para generar neuronas en presencia del factor de crecimiento adecuado.^{57,58} Si bien la neurogénesis adulta típicamente tiene lugar en el hipocampo y en el giro dentado de los mamíferos, los insultos neurológicos podrían crear un ambiente conveniente para la neurogénesis en áreas dañadas del cerebro o para la migración de neuronas nuevas hacia áreas dañadas del tejido. En modelos de accidente cerebrovascular efectuados en animales de experimentación se halló que las neuronas nuevas migran hacia el tejido cerebral dañado y adoptan las características de las neuronas maduras.⁵⁹⁻⁶¹ Este efecto neurogénico podría ser estimulado aun más mediante el entrenamiento. Wurm y col. mostraron que los roedores sometidos a entrenamiento diario enriquecido luego de un accidente cerebrovascular presentaron un aumento significativo de la neurogénesis en el giro dentado en comparación con los animales infartados que no recibieron entrenamiento.⁶² El entrenamiento intensivo asociado con la TMIR fomentaría un ambiente donde las neuronas nuevas pueden sobrevivir e integrarse en circuitos existentes.

Los mecanismos de neuroplasticidad inducida por la rehabilitación también operarían fuera de los hemisferios. En modelos de TMIR efectuados en animales de experimentación se observaron cambios estructurales en la médula espinal. En ratas sometidas a piramidotomía unilateral medular, el empleo forzado del miembro afectado aumentó el número de fibras que cruzaron la línea media y se arborizaron dentro de la sustancia gris desnervada. Los botones glutamatérgicos presinápticos también aumentaron en cantidad al igual que los genes relacionados con el crecimiento, la formación de sinapsis y la adhesión dentro de la médula espinal.⁶³ En consecuencia, los efectos de la lesión de una porción del sistema nervioso central influyen sobre la plasticidad estructural en regiones alejadas del sistema nervioso central luego de la aplicación de la TMIR en animales de experimentación.

El sistema motor es una red compleja donde las neuronas, la glía y la vasculatura operan de manera sincrónica. Si bien los estudios realizados en animales de experimentación permiten comprender el sistema motor humano en forma parcial, una cuestión común derivada de dichos estudios es la interconectividad de numerosos mecanismos neurales involucrados en la plasticidad estructural. Por lo tanto, es probable que las modificaciones de un componente estructural de dicha red (por ejemplo, las neuronas) sean favorecidas por los cambios estructurales de otros elementos e influyan sobre éstos. Es decir, existen diferentes mecanismos celulares interconectados probablemente

involucrados en la plasticidad estructural subyacente a las mejoras del uso del miembro superior relacionadas con la TMIR.

Los estudios realizados por Gauthier, Taub y col. son el primer paso de la comprensión del potencial del cerebro adulto para la "reparación" inducida por la rehabilitación cuando se aplica una terapia eficaz. Sin embargo, son necesarias investigaciones adicionales para distinguir entre los numerosos mecanismos celulares y moleculares que podrían subyacer a los cambios estructurales observados. La TMIR brinda un modelo ideal para el estudio de dichos efectos. Esto se debe a que se ha logrado una validación

empírica considerable de su eficacia y a que se realiza principalmente en la fase crónica del daño cuando es improbable que se produzca la reorganización espontánea que puede generar confusión. Además, la TMIR es muy estandarizada y provoca efectos terapéuticos considerables. Mediante el empleo de la TMIR como modelo podría ser posible comprender en gran medida la neuroplasticidad que depende de la experiencia, ya que se relaciona con la reparación de los diferentes tipos de efectos del daño cerebral. Dicho conocimiento podría ser informativo y favorecer tratamientos farmacológicos y conductuales para los pacientes que presentan condiciones neurológicas de difícil curación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Changes in grey matter induced by training. *Nature* 427:311-312, 2004.
2. Draganski B, Gaser C, Kempermann G, Kuhn HG, Winkler J, Buchel C, May A. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci* 26:6314-6317, 2006.
3. Maguire SS, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:4414-4416, 2000.
4. Bengtsson S, Nagy Z, Skare S, Forsman L, Forssberg H, Ullén F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci* 8:1148-1150, 2005.
5. Han Y, Yang H, Lv Y, Zhu C, He Y, Tang H, Gong Q, Luo Y, Zang Y, Dong Q. Gray matter density and white matter integrity in pianists' brain: A combined structural and diffusion tensor MRI study. *Neurosci Lett* (Epub ahead of print), 2008.
6. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW III, Fleming WC, Nemonuceno CS, Connell JS, Crago JE. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74:347-354, 1993.
7. Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, Taub E, Uswatte G, Morris D, Giuliani C, Light KE, Nichols-Larsen D. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the excite randomized clinical trial. *JAMA* 296:2095-2104, 2006.
8. Taub E, Uswatte G, King DK, Morris D, Crago JE, Chatterjee A. A placebo controlled trial of constraint-induced movement therapy for upper extremity after stroke. *Stroke* 37:1045-1049, 2006.
9. Taub E. Harnessing brain plasticity through behavioral techniques to produce new treatments in neurorehabilitation. *Am Psychol* 59:692-704, 2004.
10. Morris DM, Taub E, Mark VW. Constraint-induced movement therapy: characterizing the intervention protocol. *Eura Medicophys* 42:257-268, 2006.
11. Taub E. Somatosensory deafferentation research with monkeys: implications for rehabilitation medicine. In: LP Ince, ed., *Behavioral psychology in rehabilitation medicine: clinical applications*, New York, Williams & Wilkins, pp. 371-401, 1980.
12. Morris DM, Crago JE, DeLuca SC, Pidikiti RD, Taub E. Constraint-induced (CI) movement therapy for motor recovery after stroke. *NeuroRehabilitation* 9:29-43, 1997.
13. Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G. Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke* 39:1520-1525, 2008.
14. Shaw SE, Morris DM, Uswatte G, McKay S, Meythaler JM, Taub E. Constraint-induced movement therapy for recovery of upper-limb function following traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev* 42:769-778, 2005.
15. Mark VW, Taub E, Bashir K, Uswatte G, Delgado A, Bowman MH, Bryson CC, McKay S, Cutter GR. Constraint-induced movement therapy can improve hemiparetic progressive multiple sclerosis. Preliminary findings. *Mult Scler* 14:992-994, 2008.
16. Taub E, Griffin A, Nick J, Gammons K, Uswatte G, Law CR. Pediatric CI therapy for stroke-induced hemiparesis in young children. *Dev Neurorehabil* 10:3-18, 2007.
17. Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 250:5-8, 1998.
18. Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31:1210-1216, 2000.
19. Boake C, Noser EA, Ro T, Baraniuk S, Gaber M, Johnson R, Salmeron ET, Tran TM, Lai JM, Taub E, Moye LA, Grotta JC, Levin HS. Constraint-induced movement therapy during early stroke rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair* 21:14-24, 2007.
20. Wittenberg GF, Chen R, Ishii K, Bushara KO, Taub E, Gerber LH, Hallett M, Cohen LG. Constraint-induced therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation. *Neurorehabil Neural Repair* 17:48-57, 2003.
21. Hamzei F, Liepert J, Dettmers C, Weiller C, Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS. *Neuroimage* 31:710-720, 2006.
22. Kopp B, Kunkel A, Mühlhnickel W, Villringer K, Taub E, Flor H. Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke. *Neuroreport* 10:807-810, 1999.
23. Schaechter JD, Kraft E, Hilliard TS, Dijkhuizen RM, Benner T, Finklestein S, Rosen BR, Cramer SC. Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair* 16:326-338, 2002.
24. Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 63:82-104, 1990.
25. Nudo R, Milliken G, Jenkins W, Merzenich M. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 16:785-807, 1996.
26. Plautz E, Milliken G, Nudo R. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: Role of use versus learning. *Neurobiol Learn and Mem* 74:27-55, 2000.
27. Kleim J, Barbay S, Cooper NR, Hogg T, Reidel CN, Rempel MS, Nudo RJ. Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiol Learn and Mem* 77:63-77, 2002.
28. Kleim J, Swain R, Armstrong K, Napper R, Jones T, Greenough W. Selective synaptic plasticity within the cerebellar cortex following complex motor skill learning. *Neurobiol Learn and Mem* 69:274-289, 1998.
29. Black J, Isaacs K, Anderson B, Alcantara A, Greenough W. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:5568-5572, 1990.
30. Chu CJ, Jones TA. Experience-dependent structural plasticity in cortex heterotopic to focal sensorimotor cortical damage. *Exp Neurol* 166:403-414, 2000.
31. Taub E, Uswatte G, Mark VW, Morris DM. The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Eura Medicophys* 42:241-256, 2006.
32. Ekstrand J, Hellsten J, Tingström A. Environmental enrichment, exercise and corticosterone affect endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus and prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 442:203-207, 2008.
33. Olson A, Eadie B, Ernst C, Christie B. Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus* 16:250-260, 2006.
34. Kolb B, Gibb R. Environmental enrichment and cortical injury: behavioral and anatomical consequences of frontal cortex lesions. *Cereb Cortex* 1:189-198, 1991.
35. Briones T, Woods J, Wadowska M, Rogozinska M, Nguyen M. Astrocytic changes in the hippocampus and functional recovery after cerebral ischemia are facilitated by rehabilitation training. *Behav Brain Res* 171:17-25, 2006.
36. Jones TA, Chu CJ, Grande LA, Gregory AD. Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *J Neurosci* 19:10153-10163, 1999.
37. Jones T. Multiple synapse formation in the motor cortex opposite unilateral sensorimotor cortex lesions in adult rats. *J Comp Neurol* 414:57-86, 1999.
38. Allred P, Jones T. Unilateral ischemic sensorimotor cortical damage in female rats: forelimb behavioral effects and dendritic structural plasticity in the contralateral homotopic cortex. *Exp Neurol* 190:433-445, 2004.
39. DeBow S, Davies M, Clarke H, Colbourne F. Constraint-induced movement therapy and rehabilitation exercises lessen motor deficits and volume of brain injury after striatal hemorrhagic stroke in rats. *Stroke* 34:1021-1026, 2004.
40. Dancause N, Barbay S, Frost SB, Plautz EJ, Chen D, Zoubina EV, Stowe AM, Nudo RJ. Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci* 25:10167-10179, 2005.
41. Barton M, Cosentino F, Brandes R, Moreau P, Shaw S, Lüscher T. Anatomic heterogeneity of

Alternativas terapéuticas para la insuficiencia cardíaca en los ancianos

Therapeutic alternatives for treating heart failure in elderly patients

Francisco José Ruiz Ruiz, Columnista Experto de SIIIC
Doctor en Medicina, Especialista en Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», Zaragoza, España

Daniel Sáenz Abad, Licenciado en Medicina y Cirugía, especialista en Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», Zaragoza, España
Beatriz Sierra Bergua, Licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», Zaragoza, España

Abstract

Heart failure (HF) is a leading cause of mortality and hospitalization among the elderly worldwide. Comorbidities, which are common among HF patients and especially among the elderly, worsen prognosis and make its management more difficult and complicated. In addition, age, in itself, is a predictive variable of bad prognosis in HF. Nearly half the patients with HF are found to have a normal left ventricular ejection fraction. Clinical and therapeutic trials in HF with preserved ejection fraction are scant and their results have been disappointing. Furthermore, most of them did not include cohorts of elderly people large enough to draw clear conclusions to guide therapy. The aim of the present article is to review the most important trials that have focused on heart failure in people over 65 years over the last 10 years, and to analyze the results and to draw some conclusions that would enable physicians to guide their day-to-day practice. Hence, a review is made of beta-blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, aldosterone antagonists, nitrates with hydralazine, digoxin, statins, implantable cardioverter-defibrillator and cardiac resynchronization.

Key words: heart failure, aged, elderly patients, therapy



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

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es una importante causa de mortalidad en todo el mundo y el principal motivo de hospitalización de origen no quirúrgico en muchos países. Existe un gran número de variables predictivas acerca del pronóstico de pacientes con IC, una de ellas es la edad. Además, la comorbilidad por causa no cardíaca dificulta el tratamiento en un importante grupo de pacientes ancianos con IC y casi la mitad de los pacientes con síntomas de IC presenta una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada. Sin embargo, los ensayos clínicos en IC no se han centrado ni en el grupo de pacientes ancianos ni en aquellos con fracción de eyección conservada. Por esta razón no se han establecido recomendaciones específicas para este grupo. Este artículo revisará los estudios más importantes sobre IC realizados en los últimos años y analizará los resultados en pacientes de edad igual o superior a 65 años. Esta revisión incluye los betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la aldosterona, nitratos más hidralazina, digoxina, estatinas, el desfibrilador automático implantable y la resincronización cardíaca.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, ancianos, tratamiento

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es la causa más frecuente de hospitalización en mayores de 65 años y es responsable de aproximadamente el 5% de todos los ingresos hospitalarios que se producen en este grupo etario, constituyendo la tercera causa de muerte por enfermedad cardiovascular. Además es la enfermedad crónica más costosa, desde el punto de vista económico, en los países desarrollados. De todos los recursos consumidos por estos pacientes, el 75% lo son por ancianos, pues representan el 80% del total de hospitalizaciones y el 90% de las muertes relacionadas con la IC.¹ En el momento actual, la IC es una enfermedad con una incidencia y prevalencia en constante aumento y las previsiones para los próximos años indican que esta tendencia no variará.²

Esto se debe fundamentalmente a tres razones. La primera de ellas es el envejecimiento progresivo de la población, que ha hecho de esta enfermedad un verdadero problema de salud pública debido al importante consumo de

recursos sanitarios que conlleva.³ La segunda causa es la mejora en su tratamiento, que hace que los pacientes vivan más tiempo, y la tercera es la disminución en el número de muertes por cardiopatía isquémica desde la instauración del tratamiento trombolítico, que hace que un mayor número de pacientes evolucione a IC.²

Con el objetivo de poder determinar el pronóstico de estos pacientes se han realizado diferentes estudios. Por su sencillez y aplicabilidad destacamos el de Huynh y col., en el que atendiendo a 7 variables clínicas (Tabla 1), la suma de los factores de riesgo determina una puntuación, y a partir de ahí se puede predecir la mortalidad a 6 meses, 1 año y 5 años. Así, considerando el pronóstico a mediano plazo, 1 año, la mortalidad de los pacientes con 0 o 1 factor de riesgo es del 9%, con 2 o 3 factores de riesgo es del 22% y con 4 o más alcanza el 73%.⁴

Entre los factores relacionados con el pronóstico de los pacientes con IC, la edad ha sido considerada como uno de los principales.⁵⁻⁷ A pesar de que en algunos estudios la edad no se ha catalogado como factor pronóstico, en otros ha demostrado ser un marcador independiente de riesgo para mortalidad y reingreso. Diferentes hipótesis se han dado para explicar este hecho que puede parecer obvio. Así, se habla de alteraciones estructurales, funcionales y neurohormonales según aumenta la edad, o del tratamien-

Recepción: 2/10/2008 - Aprobación: 21/5/2009

Primera edición, www.siiic.com: 18/9/2009

Enviar correspondencia a: Francisco J. Ruiz Ruiz, Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», 50009, Zaragoza, España
ruizruizfj@gmail.com

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.⁴

| | |
|--|---|
| Edad: 75 años o más | Concentración de sodio en sangre inferior a 135 mEq/l |
| Antecedente de enfermedad coronaria | Coexistencia de demencia |
| Enfermedad arterial periférica | Tensión arterial sistólica inferior a 120 mm Hg |
| Concentración de nitrógeno en urea de 30 mg/dl o mayor | |

to subóptimo de los pacientes ancianos. Sin embargo, ninguna de estas teorías ha demostrado suficiente solidez para explicar el fenómeno.^{8,9}

La diferencia entre los pacientes que son incluidos en ensayos clínicos y los vistos en la práctica clínica diaria es notable y así lo han apuntado diversos ensayos.¹⁰ En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo se constató cómo la edad se relaciona con un peor pronóstico y un menor seguimiento de las guías de práctica clínica en IC. En nuestro estudio, la valoración diagnóstica de la IC mediante ecocardiografía se vio influida por la edad. No se realizó ecocardiograma en el 21.7% de los pacientes sin diagnóstico previo de IC. Al analizar el grupo de pacientes en quienes no se realizó ecocardiografía se observa que éstos eran de más edad y había un mayor número de mujeres.¹¹ Estos resultados han sido corroborados en otras series realizadas por diferentes grupos de trabajo.¹²⁻¹⁴

Fisiología del envejecimiento cardíaco

A lo largo de nuestra vida presentamos un proceso continuo de envejecimiento. Se trata de un proceso genéticamente programado y modificable por el ambiente. Estos cambios conducen a una serie de modificaciones en el sistema cardiovascular que alteran su fisiología. De todos los cambios que se producen podríamos citar, por su importancia: el aumento en la rigidez de los vasos, el aumento en la rigidez miocárdica, un descenso en la respuesta beta adrenérgica, una alteración en la producción de ATP mitocondrial, una disminución en la respuesta de los barorreceptores, alteraciones en el funcionamiento del nodo sinusal, alteraciones en la función endotelial y reducción en la reserva funcional cardíaca.¹⁵ Todos estos cambios predisponen a la aparición de alteraciones del sistema cardiovascular propias del anciano como la hipertensión sistólica aislada, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada y las alteraciones del sistema de conducción eléctrico cardíaco.

Comorbilidad con insuficiencia cardíaca

El hecho de que la IC afecte sobre todo a pacientes ancianos trae aparejada una elevada comorbilidad. Esta puede deberse a la coincidencia con síndromes geriátricos, dada la mayor prevalencia de IC en la edad avanzada, o bien a la coincidencia con otras enfermedades, sean o no factores de riesgo de la IC.¹⁶

Hasta casi dos terceras partes de los pacientes presentan, entre otras, alguna de estas enfermedades: insuficiencia renal (creatinina mayor de 2 mg/dl), neoplasias malignas, arteriopatía periférica, enfermedad cerebrovascular u otras neuropatías (principalmente procesos neurodegenerativos).¹⁷ Otros trastornos frecuentemente asociados con la IC son la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DBT), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la anemia.¹⁸ La incidencia y prevalencia de la HTA aumenta con la edad. Como quedó demostrado en el estudio Framingham, la relación entre HTA e IC es estrecha, y la primera predispone a la aparición de la segunda. Así, se observó que la probabilidad de presentar IC era diez veces mayor en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular.¹⁹ Los mecanismos que conducen a esta aso-

ciación son varios y exceden el propósito de esta revisión. Diferentes estudios epidemiológicos han constatado que hasta el 50% de los pacientes con HTA evolucionarán a IC.²⁰

El riesgo de IC está también aumentado en pacientes con DBT. Esto ha sido atribuido a la mayor frecuencia de HTA y enfermedad coronaria asociada en estos pacientes, así como a la existencia de una miocardiopatía diabética, en la que la alteración en el metabolismo de la glucosa conduciría a alteraciones en la funcionalidad miocárdica.²¹ Diversos estudios han constatado que la DBT en pacientes con IC es un factor independiente de mortalidad y morbilidad, tanto en ancianos como en los de menos edad.²² La prevalencia de EPOC entre los ancianos con IC varía del 10% al 20% según los estudios consultados.^{23,24} Esta asociación puede hacer en ocasiones difícil identificar si las manifestaciones clínicas se deben a una u otra entidad, y además dificulta, como se ha reseñado tradicionalmente, el tratamiento de estos pacientes con betabloqueantes. Sin embargo, estudios en pacientes con EPOC tratados con betabloqueantes selectivos del receptor beta1 (bisoprolol) y betabloqueantes no selectivos pero con efecto vasodilatador mediado por sus efectos sobre receptores alfa (carvedilol) no han demostrado empeoramiento de las manifestaciones clínicas, a diferencia de los pacientes asmáticos tratados con carvedilol.^{25,26}

Por todo lo expuesto y debido a todas las peculiaridades presentes en este tipo de pacientes, realizamos una revisión de la literatura médica reciente, con el objetivo de obtener la mayor evidencia disponible acerca del tratamiento óptimo de la IC en los ancianos.

Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca

A pesar del aumento en el número de ensayos clínicos y de la introducción de nuevos fármacos, aportados por tal evidencia científica, en el tratamiento de la IC las tasas de mortalidad y reingreso no han disminuido en la forma esperada, principalmente en los ancianos. Además, si se considera el conjunto de ensayos clínicos, son pocos los que han incluido ancianos entre sus participantes, debido, como ya se comentó, a sus comorbilidades asociadas y al uso concomitante de otros fármacos. A continuación analizaremos los diferentes tratamientos y estudios en los que se hayan considerado ancianos y los resultados obtenidos.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

La efectividad de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en la IC está avalada por el metanálisis de Garg y col., en el que quedó demostrada la reducción en la mortalidad y morbilidad de los pacientes con IC tratados con IECA.²⁷ De todos ellos, es el estudio CONSensus el que demostró con mayor peso, dada la edad de los participantes en él encuadrados, cómo en pacientes con edad media de 85 años se observaba una reducción en la mortalidad del 10% en comparación con los sujetos de la misma edad que recibían digoxina, observándose también un entecimiento en el deterioro de la funcionalidad cardíaca en estos pacientes.²⁸ Otros estudios con IECA en ancianos con IC se han centrado en la etiología posinfarto. Los estudios que demuestran el beneficio en ancianos son AIRE, GISSI-3, TRACE e ISIS-4.²⁹

Aunque se ha extendido el beneficio de los IECA en la IC a todos los principios activos pertenecientes a dicha familia, estudios recientes apuntan la posibilidad de que podría tratarse de un efecto individual de cada uno de los

principios activos y no de un efecto de clase. Así, Pilote y col. observaron un aumento de mortalidad del 10%-15% entre ancianos con IC tratados con captopril y enalapril, en dosis convencionales, frente a los tratados con ramipril.³⁰ En 2006 se publicaron los resultados del estudio PEP-CHF, realizado en pacientes con IC con fracción de eyección conservada y mayores de 70 años. En dicho estudio se analizó el efecto de la administración de perindopril, observándose una tendencia a la disminución de la mortalidad y reingreso en estos pacientes, si bien estos resultados deben tomarse con cautela pues la tasa de eventos obtenida fue inferior a la esperada.³¹

Betabloqueantes

La mayoría de ensayos clínicos en los que se han utilizado betabloqueantes excluyeron los pacientes ancianos. En muchos de ellos el límite de edad para participar era de 80 años. Los ensayos clínicos más representativos que han incluido pacientes mayores de 65 años son CIBIS I, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS, BEST y SENIORS, pero sólo en estos dos últimos se incluyeron enfermos por encima de los 80 años.²⁹ En todos ellos, excepto en el BEST, se observó una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad o reingresos por IC, sin observarse un aumento alarmante de los efectos secundarios atribuibles a dichos fármacos.³²⁻³⁷ De todos ellos es el SENIORS el que mayor información ha aportado acerca del beneficio de los betabloqueantes en los ancianos, ya que entre sus participantes se incluyeron sujetos de hasta 95 años. Queda por saber si su beneficio es aplicable a los pacientes con IC con fracción de eyección conservada y al paciente con comorbilidad, pues la existencia de enfermedades asociadas es otro de los factores de exclusión en la totalidad de estos estudios citados.

Antagonistas de los receptores de angiotensina II

Dentro de este grupo de fármacos, consideraremos el candesartán, al ser el único cuya población incluida en el estudio podría considerarse anciana, si bien con las reservas pertinentes, pues la edad media en el estudio CHARM preservado, que será el que consideraremos, fue de 67 años. En dicho estudio el candesartán, administrado a pacientes con IC con fracción de eyección conservada, demostró un descenso en el número de hospitalizaciones y una tendencia en la reducción de la mortalidad comparado con placebo.³⁸

Inhibidores de los receptores de la aldosterona

Dos fármacos, la espironolactona y la eplerenona, han demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica. El mayor efecto de la eplerenona aparece en pacientes con disfunción sistólica asociada a infarto agudo de miocardio reciente. En ambos estudios la edad media de los pacientes estuvo en torno de los 65 ± 11 años, por lo que los datos referentes al paciente anciano son limitados.³⁹

Estatinas

Recientemente, dos estudios evaluaron el papel de las estatinas en pacientes con IC, uno de ellos centrado en individuos de edad avanzada. Kjekshus y col. estudiaron el efecto de la rosuvastatina en ancianos con IC por disfunción sistólica. La edad media de estos pacientes era de 73 ± 7 años. El objetivo primario era valorar una reducción de muertes de causa cardiovascular en el grupo de

tratamiento sobre el grupo al que se administró placebo. Al comparar ambos grupos no se hallaron diferencias significativas en lo referente a mortalidad, pero se observó una disminución en el número de ingresos por reagudización de la IC.⁴⁰ Similares resultados se obtuvieron en otro estudio, si bien los sujetos incluidos en éste eran más jóvenes (60 ± 9 años) y se comparó atorvastatina en dosis de 10 mg frente a 80 mg.⁴¹ Se ha propuesto como explicación a estos resultados el efecto antiinflamatorio, antioxidante y pleiotrópico que estos fármacos podrían ejercer sobre la célula miocárdica, pero hasta que su mecanismo no esté aclarado y los resultados obtenidos validados por nuevos estudios no se recomienda su uso fuera de las indicaciones establecidas para el tratamiento con estatinas.⁴²

Otros fármacos

Digoxina. El estudio DIG mostró una reducción en la tasa de hospitalización y mejora en la calidad de vida de pacientes con IC por disfunción sistólica y fibrilación auricular. En un análisis de dicho estudio se clasificó a los pacientes según la edad en cinco grupos [menores de 50 años (n = 841), 50 a 59 (n = 1 545), 60 a 69 (n = 2 885), 70 a 79 (n = 2 092) y 80 o más años (n = 425)], sin que se observaran diferencias en los resultados en función de la edad.⁴³

Hidralazina y nitrato de isosorbide. Tras la aparición de los IECA y los ARaII y los beneficios demostrados por estos fármacos, el uso de la asociación hidralazina más dinitrato de isosorbide tiene escasas indicaciones, su uso queda relegado a situaciones de intolerancia a los primeros. Además, su empleo en ancianos debe ser prudente debido a la mayor susceptibilidad de estos pacientes a los efectos vasodilatadores tanto de la hidralazina como de los nitratos.⁴⁴

Nuevos principios activos para el tratamiento

Los resultados obtenidos con el empleo de nuevos fármacos como la nesetirida, levosimendán, bosentán, tezosentán, infliximab, pentoxifilina o los antagonistas orales de la vasopresina no han tenido el efecto que se esperaba sobre la supervivencia, demostrando, sólo algunos de ellos, una mejoría sintomática sin impacto en el pronóstico final. Además, sus efectos en los ancianos no han sido evaluados y estamos a la espera de nuevos resultados que aporten nuevas pruebas en este tema.⁴⁵

Otros tratamientos

Desfibrilador automático implantable

Los estudios realizados en prevención secundaria han mostrado una reducción del 30% en la mortalidad por cualquier causa en pacientes que han sobrevivido a taquicardia o fibrilación ventricular. La edad media de los sujetos incluidos en estos estudios fue de 60 a 65 años. Al analizar los estudios por subgrupos de edad, el estudio AVID no encontró diferencias entre la aplicación del procedimiento a menores de 60 años frente a mayores de 70 años. En cambio, el estudio CIDS encontró que se relacionaban con un mejor pronóstico la edad superior a 70 años, una fracción de eyección menor o igual a 35% y clase basal funcional III o IV de la NYHA.⁴⁶⁻⁴⁹ Healy y col. realizaron un metanálisis sobre los resultados a 7 años de los ensayos clínicos realizados para valorar el efecto del desfibrilador automático implantable (DAI) en la prevención secundaria de la muerte súbita. El metanálisis observaba un exceso de muertes no relacionadas con arritmias, por lo que el beneficio del DAI era menor que en pacien-

tes menores de 75 años. Sin embargo, la potencia estadística del metanálisis no es suficiente para poder aseverar esta conclusión, por lo que en el momento actual se recomienda no utilizar la edad como factor excluyente para la implantación del DAI, y considerar además otras circunstancias del paciente. En la misma línea, pero referente a la prevención primaria, los análisis de subgrupos por edad de los estudios MADIT-II y SCD-HeFT, recomiendan la selección de pacientes añosos, entendiendo como tales aquellos mayores de 75 años, atendiendo a otras circunstancias como las enfermedades asociadas y las expectativas y calidad de vida que se les puede aportar.⁵⁰⁻⁵²

Resultados en la resincronización cardíaca

Un 25% de los pacientes con IC presenta una disincronía cardíaca valorable mediante ecocardiografía. Los estudios COMPANION y CARE-HF mostraron una reducción en la mortalidad por cualquier causa y en las hospitalizaciones debidas a IC.^{53,54} A diferencia de lo que sucedía en el caso

de los estudios sobre DAI, al día de hoy no se han publicado resultados referidos a los subgrupos de edad avanzada incluidos en estos trabajos. Por ello, hasta no conocer los datos no puede formularse una recomendación a este respecto.

Conclusión

El paciente anciano presenta una serie de características diferenciales que no han sido evaluadas en la mayoría de ensayos clínicos realizados sobre IC. Al tratarse del grupo más numeroso que padece la enfermedad, estar en constante aumento su incidencia y prevalencia, y presentar una elevada tasa de mortalidad e ingreso hospitalario se hace necesaria la realización de estudios clínicos específicos en este grupo para optimizar su tratamiento. Esto sería aplicable tanto a los casos de IC con disfunción sistólica, como a los casos de IC con fracción de eyección conservada, donde los datos existentes y las pautas clínicas a seguir son menos concluyentes que en la disfunción sistólica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the elderly. *Pharmacoeconomics* 26:447-62, 2008.
- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA y col. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 18:208-25, 1997.
- Ferreira Montero JI. Insuficiencia cardíaca: mayor morbilidad, menor mortalidad. ¿Vamos por el buen camino? *Rev Esp Cardiol* 53:767-9, 2000.
- Huynh BC, Rovner A, Rich MW. Long term survival in elderly patients hospitalized for heart failure. 14-year follow-up from a prospective randomized trial. *Arch Intern Med* 166:1892-8, 2006.
- McDermott MM, Feinglass J, Lee PJ y col. Systolic function, readmission rates, and survival among consecutively hospitalized patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 134:728-36, 1997.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW y col. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 22:1318-27, 2001.
- Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Sebaek M, Burchardt H, Kober L for the Diamond study group. Effect of age on short and long-term mortality in patients admitted to hospital with congestive heart failure. *Eur Heart J* 25:1711-7, 2004.
- Van Veldhuisen DJ, Boomsma F, De Kam PJ y col. Influence of age on neurohormonal activation and prognosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 19:753-60, 1998.
- Dutka DP, Olivetto I, Ward S y col. Plasma neuroendocrine activity in very elderly subjects and patients with and without heart failure. *Eur Heart J* 16:1223-30, 1995.
- Konstam MA. Progress in heart failure management? Lessons from the real world. *Circulation* 102:1076-8, 2000.
- Ruiz Ruiz FJ, Samperiz Legarre P, Ruiz Laiglesia FJ y col. Influencia de la edad en la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca. *An Med Intern* 22:424-8, 2005.
- Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM y col. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 33:164-70, 1999.
- Bellotti P, Badano LP, Acquarone N y col. Specialty-related differences in the epidemiology, clinical profile, management and outcome of patients hospitalized for heart failure. The Oscar study. *Eur Heart J* 22:596-604, 2001.
- Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L y col. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with

- heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 143:45-55, 2002.
- Gómez Sánchez MA, Bañuelos de Lucas C, Ribera Casado JM, Pérez Casal F. Avances en cardiología geriátrica. *Rev Esp Cardiol* 59(Supl.1):105-9, 2006.
- Forteza-Rey Borralleras J. Comorbilidad e insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp* 201(Supl.1):16-21, 2001.
- Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, y col. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol* 55:571-8, 2002.
- Dahlström U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 7:309-16, 2005.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 322:1561-6, 1990.
- Himmelmann A. Hypertension an important precursor of heart failure. *Blood Press* 8:253-60, 1999.
- Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylated products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318:1315-21, 1988.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 27:699-703, 2004.
- Ni H, Nauman DJ, Hersherberger RE. Managed care and outcomes of hospitalisation among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 158:1231-6, 1998.
- McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM y col. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 10:198-204, 2003.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 137:715-25, 2002.
- Kotlyar E, Keogh AM, MacDonald PS, Arnold RH, McCaffrey DJ, Glanville AR. Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Heart Lung Transplant* 21:1290-5, 2002.
- Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on

- mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE inhibitor Trials. *JAMA* 1195; 273:1450-6.
- The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus). *N Engl J Med* 316:1429-35, 1987.
- Mangoni AA, Jackson SHD. The implications of a growing evidence base for drug use in elderly patients. Part 2. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in heart failure and high cardiovascular risk patients. *Br J Clin Pharmacol* 61:502-512, 2006.
- Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 178:1303-11, 2008.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J on behalf of PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 27:2338-45, 2006.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). A randomized trial of beta-blockade in heart failure. *Circulation* 90:1765-73, 1994.
- The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). A randomized trial. *Lancet* 353:9-13, 1999.
- Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet* 353:2001-7, 1999.
- Packer M, Cotas AJ, Fowler MB y col. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1651-8, 2001.
- The BEST study. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 344:1659-67, 2001.
- Flather MD, Shibata MC, Cotas AJ y col. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (Seniors). *Eur Heart J* 26:215-25, 2005.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB y col. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362:759-66, 2003.
- Galve E. Fármacos antialdosterónicos: su papel en la insuficiencia cardíaca. *Med Clin* 130:30-4, 2008.

La restricción de la politerapia antipsicótica en una institución estatal se asoció con mejor desempeño de los psiquiatras

Curtailing antipsychotic polypharmacy in a state institution: review and update of a performance improvement intervention

Jeffrey R. Nurenberg, Columnista Experto de SIIC
Associate Professor of Psychiatry and Medical Director, Psychiatry Greystone Park Psychiatric Hospital and University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, EE.UU.

Steven J. Schleifer, MD, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, Newark, EE.UU.

Patrick Vijayalakshmy, MD, Brooke Army Medical Center, San Antonio, EE.UU.

Abstract

A moderate intensity performance improvement initiative at a state psychiatric hospital to reduce antipsychotic polypharmacy was undertaken in November 2001. The Chief of Psychiatry met with each of 14 psychiatrists, comparing their rates of polypharmacy with that of their peers, and asked all to attempt a 10% decrease in antipsychotic polypharmacy. Polypharmacy fell significantly from 40 percent of patients treated with antipsychotics in November 2001 to 31 percent in August 2002. Reduced polypharmacy was not related to baseline rates or associated with increased use of other psychotropic medications. Rates of polypharmacy in 2006-2008 appear to have reverted to the 40% range, however. During a period of institutional change, possibly associated with increased clinical acuity, antipsychotic polypharmacy approached 67%. While an only modestly intensive intervention by leadership appeared to reduce polypharmacy in 2001, studies are required to determine whether such efforts can be efficacious under different, more acute clinical conditions.

Key words: antipsychotic polypharmacy, state psychiatric hospital, intervention, restriction



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

Resumen

En noviembre de 2001 comenzó una iniciativa de intensidad moderada para lograr mejorar el desempeño de los profesionales en un hospital psiquiátrico estatal con el objetivo de disminuir la politerapia antipsicótica. El Jefe de Psiquiatría se reunió con cada uno de los 14 psiquiatras, comparó los índices de politerapia entre los colegas y solicitó una disminución del 10% de la politerapia antipsicótica. La politerapia disminuyó significativamente, ya que se observó en el 40% de los pacientes tratados con antipsicóticos en noviembre de 2001 y en el 31% en agosto de 2002. La disminución no se relacionó con los índices iniciales de politerapia o con el aumento del uso de otros psicofármacos. Sin embargo, los índices de politerapia retornaron al 40% entre 2006 y 2008. Durante un período de cambio institucional posiblemente asociado con un aumento de la cantidad de pacientes agudos, la politerapia alcanzó el 67%. Si bien la intervención de intensidad moderada efectuada por un Jefe de Servicio en 2001 redujo la politerapia, son necesarios estudios adicionales para determinar si dicha estrategia puede ser eficaz en presencia de poblaciones de pacientes con cuadros clínicos más agudos.

Palabras clave: politerapia antipsicótica, hospital estatal, intervención, restricción

Introducción

La polifarmacia en psiquiatría es creciente y también se observa respecto de la administración de antipsicóticos. Los índices de polimedicación difieren según el ámbito clínico considerado.¹⁻⁵ Los fundamentos de la polifarmacia antipsicótica incluyen mejorar la eficacia del tratamiento en pacientes refractarios, la obtención de un control sintomático rápido, la minimización de los efectos adversos de la primera droga administrada y el tratamiento complementario ante la administración de dosis máximas de una determinada droga.⁶ No obstante, en muchas ocasiones la polimedicación no tiene una justificación adecuada y puede provocar una disminución de la eficacia del tratamiento de algunos pacientes.⁷ La situación mencionada puede resultar de la falta de evaluación regular de los

esquemas terapéuticos, de la negativa a afrontar un riesgo de recaídas cuando los pacientes se encuentran estables, del fracaso por completar el abandono progresivo de una droga y de la focalización del tratamiento en un síntoma aislado. Otros motivos de polifarmacia inadecuada incluyen la presión por parte de otros miembros del equipo terapéutico, el rechazo del empleo de clozapina y la cantidad limitada de personal en comparación con el número de pacientes, que favorece la administración de drogas en reemplazo de un tratamiento interpersonal intensivo.^{8,9} Diferentes intervenciones, muchas de ellas aplicadas durante la década de 1970, resultaron en cierta medida exitosas para disminuir la polimedicación por parte de los psiquiatras. Dichas intervenciones incluyeron la consulta con un farmacólogo,¹⁰ la divulgación de artículos y videos educativos,¹¹ las evaluaciones efectuadas por colegas^{12,13} y el monitoreo informático y la comunicación continuos.^{14,15}

El fenómeno de la polifarmacia puede ser especialmente frecuente en instituciones públicas para internación, donde muchos pacientes sufren enfermedades mentales crónicas y refractarias y presentan comorbilidades varias.

Recepción: 12/6/2009 - Aprobación: 1/12/2009

Primera edición, www.siicsalud.com: 3/12/2009

Enviar correspondencia a: Jeffrey R. Nurenberg, Greystone Park Psychiatric Hospital and University of Medicine and Dentistry of New Jersey, NJ 07950, Morris Plains, EE.UU. Jeffrey.Nurenberg@dhs.state.nj.us

Como parte de la iniciativa de mejorar el desempeño destinada a disminuir la polimedicación en un hospital estatal del nordeste de Estados Unidos, llevamos a cabo una intervención de baja intensidad para aumentar el nivel de conciencia y reducir las combinaciones innecesarias de antipsicóticos. Evaluamos si la polimedicación disminuía como consecuencia del llamado de atención del psiquiatra tratante por parte del Jefe de Psiquiatría. Además, se brindó un resumen de la información sobre la forma de prescripción de cada psiquiatra en comparación con sus colegas. En el presente artículo se resumen los efectos significativos de dicha intervención informados con anterioridad¹⁶ y se discuten los patrones de polifarmacia observados en la misma institución luego de varios años.

Métodos

Los modos de prescripción inicial en la institución estatal fueron resumidos sobre la base de las órdenes elaboradas por cada psiquiatra en mayo de 2001. Dicho resumen incluyó una comparación entre la cantidad de pacientes que recibían uno, dos o más antipsicóticos y una descripción de la cantidad de psicofármacos no antipsicóticos prescritos. Durante los meses siguientes se realizaron discusiones de casos, consultas con psiquiatras y seminarios de actualización en psicofarmacología. No obstante, en noviembre de 2001 se observó una frecuencia similar de polimedicación antipsicótica. Esto indicó que los datos obtenidos coincidieron con la práctica habitual y que la aplicación del programa educativo tuvo un efecto limitado sobre el modo de prescripción de los profesionales. Luego se implementó una intervención adicional según la cual el nuevo Jefe de Psiquiatría tomó conocimiento del desempeño de cada psiquiatra y comparó la información obtenida entre los colegas en forma confidencial y anónima. Además se comunicó la expectativa general, elaborada según la información disponible y la experiencia clínica, de lograr una disminución mínima de la polimedicación del 10%. También se aseguró al personal que los resultados de esta iniciativa para mejorar su desempeño no influirían sobre la evaluación anual de su labor. Las prescripciones efectuadas por los médicos en agosto de 2002 fueron comparadas con la información obtenida en noviembre de 2001 (pruebas de chi cuadrado y de Pearson, todas bilaterales, con el programa SPSS versión 12.0.1). Los análisis realizados fueron aprobados por el Consejo de Revisión Institucional.

Resultados iniciales de la intervención

De acuerdo con la información correspondiente a los 14 psiquiatras integrantes del equipo terapéutico en noviembre de 2001 y agosto de 2002, 50 pacientes recibieron medicación no antipsicótica (población hospitalaria aproximada de 600 pacientes). Los antipsicóticos convencionales fueron prescritos al 53% de los pacientes en noviembre de 2001 y al 46% en agosto de 2002 (la disminución se aproximó a un nivel estadísticamente significativo: chi cuadrado = 5.7, df 2, $p < 0.06$). Aproximadamente el 75% de los pacientes se les prescribieron antipsicóticos atípicos en cada período. Los antipsicóticos prescritos con mayor frecuencia en ambos períodos fueron olanzapina, risperidona y haloperidol (cerca de 1/3 de los pacientes tratados con haloperidol recibió formulaciones de depósito).

La polifarmacia antipsicótica (para el total de los pacientes tratados con antipsicóticos, $n = 850$) disminuyó desde el 40% en 2001 (el 1.6% recibió prescripción para tres antipsicóticos) hasta el 31% en 2002 (el 1.2% recibió prescripción para tres antipsicóticos; chi cuadrado = 8.2, df 1, $p < 0.004$). La polimedicación «mixta» (administración de

al menos un agente atípico combinado con al menos un agente convencional) disminuyó desde el 35.6% en 2001 hasta el 27.4% en 2002 (chi cuadrado = 6.4, df 1, $p < 0.02$). Las combinaciones de antipsicóticos convencionales (1.8% al inicio y 2.2% durante el seguimiento) y antipsicóticos típicos (6.3% al 4.2%) fueron menos frecuentes. Todos los psiquiatras excepto uno disminuyeron el empleo de polifarmacia y el 57% alcanzó el objetivo de al menos un 10% de disminución. No se hallaron datos que indicaran que los psiquiatras que más utilizaban la polimedicación disminuyeran dicha práctica en mayor medida que los que menos la utilizaban al inicio del estudio.¹⁶ La disminución de la polimedicación antipsicótica no se asoció con aumento del empleo de otros psicofármacos (cantidad media de psicofármacos no antipsicóticos 1.9 en noviembre de 2001 y 1.8 en agosto de 2002; $t = 1.0$, df 13, $p = ns$).

Se observó una tendencia hacia la falta de disminución de la polifarmacia para los pacientes que recibían formulaciones de depósito. Las únicas drogas administradas en formulaciones de depósito fueron el haloperidol y la flufenazina. La polimedicación de los pacientes tratados o no con agentes de depósito fue 63% y 38%, en noviembre de 2001, y 61% y 30%, en agosto de 2002, respectivamente (disminución significativa para los pacientes que no recibían medicación de depósito (chi cuadrado = 5.9, df 1, $p < 0.02$) pero no para aquellos que la recibían (chi cuadrado = 0.05, df 1, $p = ns$). Este hallazgo sería consecuencia de la falta de disponibilidad para el uso de agentes atípicos de depósito ante la posibilidad de indicar ambos tipos de formulaciones.

Comentarios sobre la intervención

La iniciativa resultó en una disminución significativa pero moderada de la polifarmacia (desde el 40% hasta el 31%). Las consultas y la educación aplicadas con anterioridad no tuvieron efecto sobre la polimedicación. No se aplicaron otras intervenciones desde noviembre de 2001 hasta agosto de 2002 que podrían haber provocado la disminución (por ejemplo, no se realizaron cambios de formularios o restricciones sobre la prescripción de antipsicóticos, cambios en la formación del personal de enfermería o advertencias por parte de los farmacéuticos). Debe destacarse que la estrategia de mejorar el desempeño no incluyó sanciones ni alteración de la condición de anonimato. Sólo se aplicó sobre la base de la comunicación de las expectativas personales del Jefe de Psiquiatría y de la provisión de información individualizada. La estrategia tampoco consistió en la proscripción de combinaciones específicas de drogas ni en la asociación del modo de prescripción con parámetros clínicos específicos. En cambio, ofreció una expectativa general de desempeño (que todos los psiquiatras disminuyan un 10% la utilización de la polifarmacia sin importar el nivel inicial de dicha práctica) sin afectar la responsabilidad y la autoridad de cada psiquiatra para realizar el cambio. El hecho de que no aumentara la prescripción de psicofármacos no antipsicóticos sugiere que los médicos no realizaron una simple adecuación de las clases de drogas para satisfacer la orden de su director. Además, la ausencia de cambios observada entre los pacientes que recibieron prescripción para drogas de depósito sugirió que los médicos evaluaron los fundamentos de la polimedicación en lugar de realizar cambios arbitrarios de su modo de prescribir. El proyecto no se asoció con la aparición de eventos adversos. Esto sugiere que la disminución de la polifarmacia se realizó sin consecuencias negativas, como fue informado con anterioridad.¹⁷

Las limitaciones del presente estudio naturalista incluyen la posibilidad de que la disminución de la polimedición observada en el hospital se haya relacionado con cambios en la población de pacientes. Esto fue improbable ya que los criterios de admisión y alta hospitalaria no cambiaron significativamente durante los nueve meses de duración del proyecto. El análisis conjunto de la información correspondiente a todos los pacientes tampoco permite determinar si los cambios de la práctica médica se restringieron a los pacientes nuevos. No se evaluaron factores que pudieran exagerar la polifarmacia, como la realización de cambios del esquema terapéutico o la derivación reciente de los pacientes a un psiquiatra nuevo. Tampoco evaluamos los cambios de dosis o de medicamentos «a demanda» en relación con la disminución de la polimedición.

La polifarmacia antipsicótica seis años después

Desde 2002 se llevaron a cabo escasas intervenciones para evaluar la polimedición y no se aplicaron restricciones a la prescripción de fármacos. Hubo discusiones periódicas con el personal médico y una iniciativa limitada según la cual el Director Médico anunció la revisión de varios casos (< 10) de polifarmacia «triple» (diciembre de 2005). Varias semanas después de la revisión, la polimedición triple se abandonaba en todos los casos, excepto dos.

Recientemente evaluamos un resumen de la información disponible sobre la polimedición durante los últimos años. Los índices de polifarmacia antipsicótica retornaron aproximadamente al 40% en 2006 y permanecieron en ese nivel. Los informes trimestrales revelaron índices de 41.2% a 42.7% en 2006. No obstante, en 2007 dichos índices aumentaron desde 43.9% hasta 49.3% y alcanzaron un máximo de 66.7% en la primavera de 2008. Luego disminuyeron moderadamente hasta 57.8%, a principios del verano, y llegaron a 53.8%, en diciembre de 2008.

Los últimos patrones de polifarmacia observados se relacionarían con diversos factores. Aparentemente, los índices cercanos al 40% observados antes de la intervención fueron restablecidos en 2006. Es posible que esto refleje un retorno a los índices «naturales» de nuestro sistema. La tendencia natural de los médicos sería el empleo de un nivel mayor de polimedición, frecuentemente para evitar un esfuerzo, por ejemplo en respuesta a la demanda de administración de más medicación a los pacientes considerados «resistentes al tratamiento» por parte de otros miembros del equipo terapéutico. En coincidencia, era esperable la disminución del efecto de la intervención realizada en 2001-2002 a medida que transcurrió el tiempo. El efecto de la intervención podría haberse atenuado aun más como consecuencia del recambio (moderado) del personal médico (sólo el 57% de los 14 psiquiatras originales permaneció en el equipo terapéutico durante 2008). El aumento significativo del índice de polimedición ob-

servado en 2007-2008 alcanzó el 70% y podría ser atribuido a los cambios del entorno clínico que tuvieron lugar durante ese lapso. En el transcurso de los últimos años (2006-2008) se ha puesto énfasis en los abordajes terapéuticos relacionados con el bienestar y la recuperación. Asimismo, tuvo lugar una iniciativa ininterrumpida y exitosa para otorgar el alta hospitalaria a muchos pacientes crónicos. A pesar del aumento de la demanda de admisiones debido a la disminución de la capacidad de algunos servicios de atención comunitaria, la población hospitalaria se logró disminuir desde 650 hasta 550 individuos, aproximadamente. Con el alta de los pacientes crónicos podría esperarse un aumento de los casos agudos debido a la admisión de nuevos pacientes que requieren hospitalización. Esto resultaría en una cantidad mayor de pacientes graves. Más allá del cambio de la población de pacientes, el hospital sufrió un cambio significativo al trasladarse a edificios nuevos ubicados en el mismo terreno tras muchos años de planificación y construcción. Dicho traslado se efectuó a mediados de julio de 2008. Esta situación podría resultar en cierta inestabilidad clínica. El aumento de mayor magnitud de la frecuencia de polifarmacia coincidió con los meses de preparación y espera de la mudanza. Se generaron preocupaciones relacionadas con la incertidumbre sobre la fecha real de la mudanza, la planificación de la redistribución de los pacientes a equipos terapéuticos nuevos y los efectos anticipados de la mudanza sobre los pacientes clínicamente inestables. El retroceso desde los niveles más elevados de polimedición una vez concretada la mudanza del hospital podría representar la diferencia entre el nivel significativo de preocupación anticipada y la situación real menos grave relacionada con el cambio.

Conclusión y perspectivas

La aplicación de una iniciativa de intensidad moderada orientada a mejorar el desempeño profesional en una institución estatal se asoció con una disminución de la polimedición antipsicótica por parte de la mayoría de los médicos. Los hallazgos iniciales permiten sugerir que dicha inversión moderada de esfuerzo puede resultar en un cambio significativo. El seguimiento naturalista permitió indicar que, en un ámbito como el nuestro, el nivel inicial de polifarmacia antipsicótica se aproxima al 40%. Dicho índice aparenta estar sujeto, a corto plazo, a cambios moderados favorables o adversos como consecuencia de la alteración de las condiciones clínicas o de la aplicación de iniciativas de mejorar el desempeño. Planeamos evaluar si la aplicación de una intervención similar a la realizada en 2001 tendrá un efecto comparable en la actualidad. Sin embargo, es posible que como consecuencia de los cambios de la población de pacientes, la polimedición se considere justificada más frecuentemente por los médicos y que la repetición de la intervención no resulte en una reducción comparable del índice de polifarmacia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sim K, Su A, Fujii S et al. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a

multicentre comparative study in East Asia. *British Journal of Clinical Pharmacology* 58:178-183, 2004.

2. Jaffe AB, Levine J. Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12:41-8, 2003.

La apnea obstructiva del sueño debe evaluarse en la altitud en que viven los pacientes

The importance of evaluating obstructive sleep apnea patients at their home altitude



David Patz, Columnista Experto de SIIC
Staff Physician, Sleep Medicine, St. Mary's Hospital, Grand Junction, EE.UU.

Mark Spoon, Western Colorado Sleep Institute, Grand Junction, EE.UU.
Richard Corbin, Western Colorado Sleep Institute, Grand Junction, EE.UU.

Michael Patz, Harvard University School of Medicine, Boston, EE.UU.

Bruce Swihart, Department of Biostatistics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

Louise Dover, Research Assistant, Brigham and Women's Hospital, Harvard School of Medicine, Birmingham, EE.UU.

David White, Clinical Director, Brigham and Women's Hospital, Harvard School of Medicine, Boston, EE.UU.

Abstract

Background: *The available sleep lab facilities for many residents in mountainous communities requires them to descend in elevation for their sleep testing. This may cause misleading results regarding the severity and nature of their sleep apnea.* **Design:** *11 previously undiagnosed obstructive sleep apnea patients living above 2 400 m in Colorado, had diagnostic sleep studies at their home elevation, and at 1 370 m, with 5 of the 11 also being studied at sea level.* **Results:** *The mean apnea-hypnea index (AHI) fell from 49.1 (10.5)/h to 37.0 (11.2)/h on descent from above 2 400 m to 1 370 m ($p = 0.022$). In the 5 who traveled to sea level, it dropped from 53.8 (13.2)/h at home elevation, to 47.1 (14.8)/h at 1 370 m, and to 33.1 (12.6)/h at sea level ($p = 0.018$). The reduction in the AHI was predominantly a reduction in hypopneas and central apneas, with little change in the frequency of obstructive apneas. Duration of the obstructive apneas lengthened, with descent. Of 8 patients with AHI < 50/h at their home elevation, 2 had their AHI fall to < 5/h at 1 370 m, and a third dropped to < 5/h at sea level, i.e. below many physicians' threshold for providing therapy. The patients with the most severe obstructive sleep apnea had the least improvement with descent. Conclusions: Because AHI decreases significantly with descent in altitude, polysomnography is most accurately done at the home elevation of the patient. Descent to a sleep lab at lower elevation may yield false negatives in patients with mild to moderate sleep apnea.*

Key words: altitude, obstructive sleep apnea, diagnosis, polysomnography



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

Resumen

Antecedentes: Debido a la disponibilidad de los laboratorios de sueño, muchos residentes de comunidades montañosas deben descender de la altura para ser evaluados. Esto puede generar resultados erróneos con respecto a la gravedad y a la naturaleza de la apnea de sueño. **Diseño:** Once pacientes no diagnosticados previamente de apnea de sueño que viven a 2 400 msnm en Colorado, tuvieron estudios de sueño diagnósticos en la altitud de su hogar, a 1 370 m y 5 de los 11 también fueron estudiados a nivel del mar. **Resultados:** El índice medio de apnea (IMA) descendió de 49.1 (10.5)/h a 37.0 (11.2)/h al bajar desde más de 2 400 m a 1 370 m ($p = 0.022$). En los 5 sujetos que viajaron hasta el nivel del mar descendió de 53.8 (13.2)/h que tenían en la altitud de su hogar a 47.1 (14.8)/h a 1 370 m, y a 33.1 (12.6)/h a nivel del mar ($p = 0.018$). La reducción en el IMA fue debida principalmente a una disminución de las hipopneas y apneas centrales, con pocos cambios en la frecuencia de las apneas obstructivas. La duración de estas últimas se prolongó con el descenso. De 8 pacientes con IMA < 50/h en la altitud de su vivienda, dos tuvieron una caída de su IMA a < 5/h a 1 370 m, y un tercero descendió a < 5/h a nivel del mar, es decir por debajo del umbral considerado por muchos médicos para suministrar tratamiento. Los pacientes con la apnea obstructiva del sueño más grave presentaron la menor mejoría con el descenso. **Conclusiones:** Debido a que el IMA se reduce significativamente con el descenso desde la altura, la polisomnografía es más precisa cuando se realiza al nivel de la altitud del domicilio del paciente. El descenso a laboratorios de sueño puede determinar falsos negativos en pacientes con apnea de sueño leve o moderada.

Palabras clave: altitud, apnea obstructiva del sueño, diagnóstico, polisomnografía

Introducción

Los ambientes montañosos presentan varios desafíos a los clínicos que se ocupan del cuidado de pacientes con apnea obstructiva del sueño, tanto en lo que respecta al diagnóstico como al cuidado. En comunidades como las de Colorado, en EE.UU., y también a lo largo de Latinoamérica, los pacientes con apnea del sueño pueden no tener la oportunidad de realizar una evaluación del sueño a la altitud donde viven. Por ejemplo, los pacientes que vi-

ven en Cuzco puede que necesiten descender desde los 3 500 m hasta el nivel del mar, en Lima, para ser evaluados. En los Andes chilenos, los pacientes podrían tener que descender a Santiago para su evaluación del sueño.

Tres variables atmosféricas relevantes para la apnea del sueño cambian con la variación de altitud. Estos incluyen: densidad del aire, que afecta la viscosidad del flujo aéreo a través de las vías aéreas críticamente estrechadas; contenido de oxígeno y presión barométrica, tal vez porque altere el efecto compresivo externo en la faringe. Los cambios en estas variables con el descenso generan preocupación sobre si la gravedad de la apnea de sueño puede ser correctamente estimada en los pacientes que descienden desde localidades de altura para ser evaluados en los laboratorios de sueño. De hecho, en Colorado, hemos tenido algunos pacientes con apnea de sueño sintomática que

Recepción: 12/2/2009 - Aprobación: 25/8/2009

Primera edición, www.sic.salud.com: 26/10/2009

Enviar correspondencia a: David Patz, St. Mary's Hospital, CO 81507, Grand Junction, EE.UU.

nancypatz@hotmail.com

viven en las montañas y descendieron a nuestro laboratorio de sueño para su evaluación y obtuvieron resultados benignos erróneos.

Nuestro equipo¹ llevó a cabo un estudio, publicado en *Chest* 130:1744-50, 2006, en el que se analizó el efecto del descenso de altitud en residentes con apnea de sueño sintomática, que viven en la altura de las montañas. Toda la información, las tablas y los gráficos a continuación y mucho del texto de este artículo fueron originalmente publicados en inglés en *Chest*¹, y son reproducidos en español con autorización de *Chest*.

Diseño del estudio

Once nuevos pacientes que vivían en las montañas de Colorado, en altitudes entre 2 400 metros sobre el nivel del mar (msnm) y 3 100 msnm, y que presentaban síntomas de apnea obstructiva del sueño fueron evaluados mediante polisomnografía en la altitud de sus domicilios, y en nuestro laboratorio de sueño urbano, en Grand Junction, Colorado, a 1 370 msnm. Cinco de los once pacientes también recibieron un tercer estudio polisomnográfico a nivel del mar. El seguimiento con el polisomnógrafo incluyó cuatro canales de EEG, EMG de mentón y de ambas piernas, EOG bilateral, ECG, posición corporal, termistor oral \pm nasal, indicadores de presión torácicos y abdominales, micrófono para ronquidos y oximetría digital. En todos excepto en tres de los 27 estudios se utilizaron transductores de presión de flujo de aire (3 de los pacientes a nivel del mar no tuvieron disponibilidad de transductores de presión de flujo de aire nasal). Se utilizaron en 25 de los 27 estudios las máquinas de registro de sueño Alice IV (Respironics, Murrayville, EE.UU.). Un estudio utilizó el equipo Sandman (Pleasanton, EE.UU.) y otro el Grass-Telefactor (West Warwick, EE.UU.). El protocolo fue aprobado por el Comité de Revisión de Investigaciones del St. Mary's Hospital en Grand Junction, Colorado, de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes brindaron su consentimiento informado.

Polisomnografía

El sueño fue medido de acuerdo con Rechtschaffen y Kales.² Los eventos respiratorios fueron categorizados como apneas obstructivas, apneas mixtas, apneas centrales, hipopneas y despertares relacionados con esfuerzo respiratorio. Todos los eventos requerían una duración de 10 segundos. Las apneas necesitaban un 80% de reducción de la señal del termistor nasal oral; las hipopneas una reducción reconocible del flujo en el termistor nasal oral o en el transductor de presión y una reducción en la saturación de oxígeno \geq 4%. Los despertares relacionados con esfuerzos respiratorios (DRER) fueron eventos de reducción de flujo, generalmente con ronquidos, que llevaron a un despertar EEG con reducciones de la saturación de oxígeno $<$ 4%. Se definió el índice de apnea hipopnea (IAH) como el número de apneas más hipopneas por hora. El índice de trastornos respiratorios (ITR) fue definido como el número de apneas más hipopneas más DRER por hora. Los 25 estudios que utilizaron la máquina Alice IV fueron medidos a ciegas por un técnico en investigación del sueño que ignoraba el origen de la investigación y su diseño. Los estudios de sueño fueron editados por un diplomado del *American Board of Sleep Medicine*, también a ciegas en lo que respecta su origen. No fue posible hacer a ciegas los dos estudios con los equipos Grass Telefactor y Sandman.

Análisis estadístico

Cada variable fue analizada mediante la medición repetida del análisis de varianza (SAS Proc Mixed; SAS Institute;

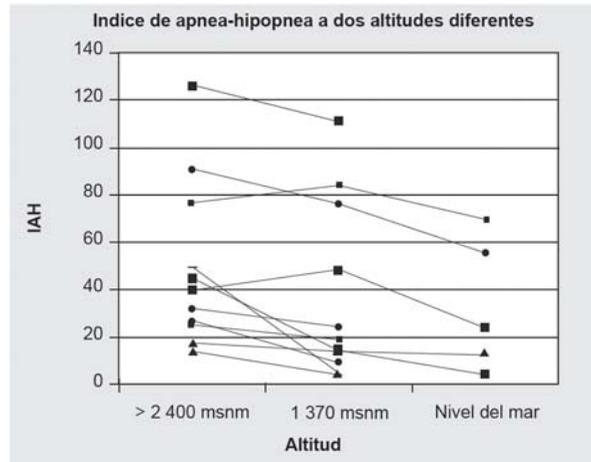


Figura 1a. Índice de apnea-hipopnea (IAH) vs. altitud en 11 pacientes que viven por encima de 2 400 msnm. Nótese la tendencia decreciente con el descenso. Para los 11 pacientes que descendieron de la altura de sus hogares a 1 370 msnm en Grand Junction, $p = 0.022$. Para los 5 de los 11 que descendieron a nivel del mar, $p = 0.019$.

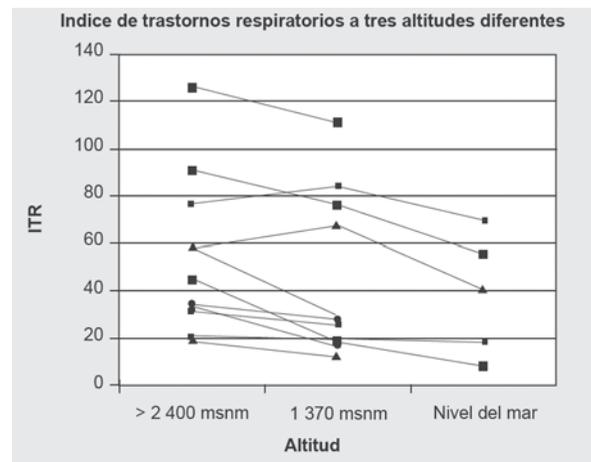


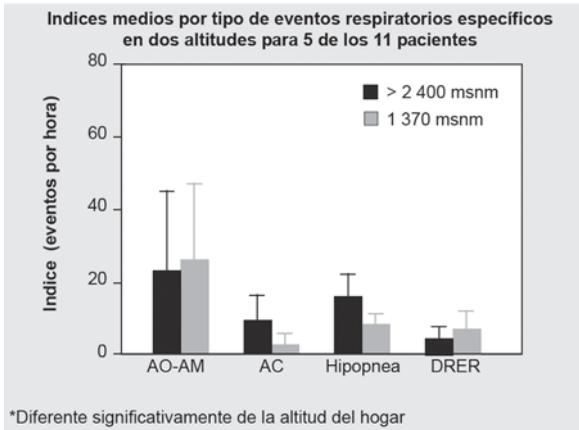
Figura 1b. Índice de trastorno respiratorio (ITR vs. altitud en 11 pacientes que viven por encima de los 2 400 msnm. El ITR incluye apneas, hipopneas y DRER. Nótese una tendencia decreciente similar con el descenso. Para los 11 pacientes que descendieron a 1 370 msnm, $p = 0.023$. Para los 5 de los 11 que bajaron a nivel del mar, $p = 0.020$.

Cary, Carolina del Norte, EE.UU.), se usaron las instrucciones CONTRAST que facilitan las comparaciones paralelas en el análisis *post hoc*. Para el análisis de los once pacientes se compararon dos alturas, la altitud del hogar por encima de los 2 400 msnm versus Grand Junction, a 1 370 msnm. Los cinco pacientes que viajaron hasta el nivel del mar fueron analizados en tres niveles, el domiciliario, Grand Junction y el nivel del mar. Los datos están expresados como valor medio (EE). Los demográficos como medias \pm 1 DE.

Resultados

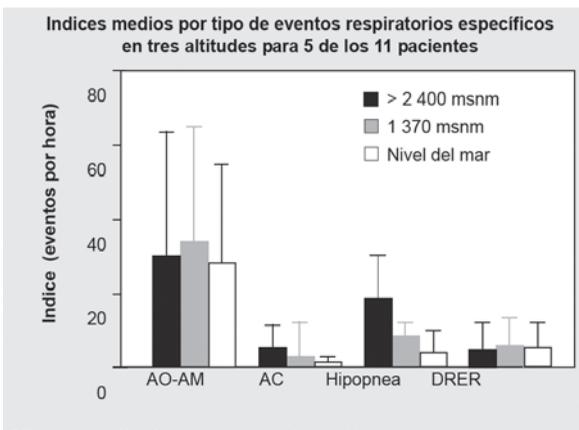
Los pacientes tenían entre 46 y 70 años (media 55 ± 7.3 años). Tres de los once eran mujeres. El índice de masa corporal fue de 20 a 58 kg/m^2 (media 33.9 ± 11.3 kg/m^2). La altitud de sus hogares estaba entre 2 417 msnm y 3 139 msnm (media $2 701 \pm 214$ msnm). La gravedad de la apnea del sueño medida al nivel de su hogar tenía un rango de leve a grave, con índice de apnea hipopnea (IAH) entre 13.5/h y 125.6/h.

En estos 11 pacientes el IAH decreció con el descenso de altitud. A la altura de sus hogares en la montaña (\geq 2 400 msnm), el IAH promedio era 49.1/h (10.5), y en Grand Junction, a 1 370 msnm, 37.0/h (11.2) ($p = 0.022$). Si observamos de manera exclusiva el subgrupo de 5 pacientes que también se trasladaron hasta el nivel del mar, su IAH de altura (\geq 2 400 msnm) era de 53.8/h (13.2), y en



*Diferente significativamente de la altitud del hogar

Figura 2a. Se muestran las medias de los índices por tipo de evento respiratorio específico para los 11 pacientes a dos altitudes: 2 400 m y 1 370 m. El descenso no afectó los índices de apneas obstructivas y mixtas (AO-AM.) o el índice DRER. El índice de apnea central (AC) disminuyó pero no de manera estadísticamente significativa $p = 0.061$. El índice de hipopnea presentó una reducción significativa, $p = 0.008$.



*Diferente significativamente de la altitud del hogar

Figura 2b. Se muestran los índices medios por tipo de eventos respiratorios específicos para los 5 pacientes que bajaron a nivel del mar. El descenso de altitud no cambió el índice AO-AM o el índice DRER. Pareció que había una reducción de la AC a nivel del mar, pero no fue estadísticamente significativa, $p = 0.18$. Hubo una reducción significativa de hipopneas, $p = 0.017$.

Grand Junction 47.1/h (14.8), mientras que a nivel del mar era 33.1/h (12.6) ($p = 0.018$) (Figura 1a).

Si agregamos el DRER a ese índice, vemos que el ITR tuvo una tendencia similar (Figura 1b). Dos de los 8 pacientes cuyo IAH en sus hogares tenía un rango de 13.5/h a 50/h, tuvieron una reducción a $\leq 5/h$ con el descenso a 1 370 msnm, y un tercer paciente el IAH descendió por debajo de 5/h a nivel del mar. Esto está por debajo del umbral habitual para iniciar tratamiento.

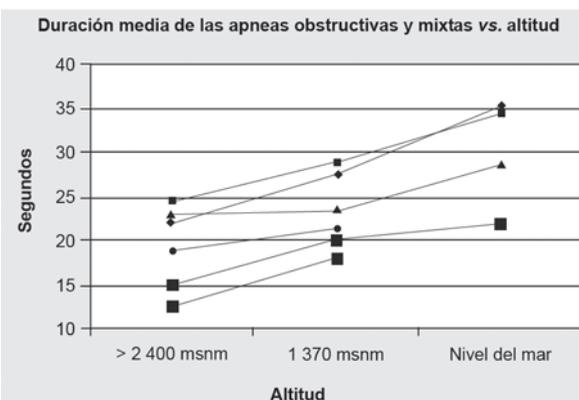


Figura 3. Se muestran las medias de los índices por tipo de evento respiratorio específico para los once pacientes a dos altitudes (2 400 msnm y 1 370 msnm). El descenso no afectó los índices de apneas obstructivas y mixtas (AO-AM.). El índice de apneas centrales (AC) descendió, $p = 0.243$. El índice de hipopnea decreció significativamente $p = 0.010$; el ERDR aumentó, pero $p = 0.105$.

Evaluamos los índices específicos por tipo de evento respiratorio con el cambio de altitud en los once pacientes a la altura de sus hogares $\geq 2\ 400$ msnm y en Grand Junction a 1 370 msnm (Figura 2a). Las apneas obstructivas y las mixtas fueron analizadas conjuntamente y no se redujeron en frecuencia con el descenso. Las apneas centrales disminuyeron cerca del 70%, pero debido al menor número de eventos en esta categoría no se arribó a un nivel estadísticamente significativo ($p = 0.06$). Las hipopneas disminuyeron en frecuencia cerca del 49% ($p = 0.008$) con el descenso a Grand Junction a 1 370 msnm. Los DRER no cambiaron de frecuencia con el descenso. En los 5 pacientes que también bajaron a nivel del mar, la información sobre sus índices por tipo de evento específico muestra que presentan características similares y se resumen para los tres niveles de altura en la Figura 2b.

Es interesante señalar que la duración de las apneas obstructivas y mixtas, aumentó con el descenso (Figura 3). Seis de los once pacientes tuvieron 10 o más apneas obstructivas o mixtas en al menos dos de las alturas. El promedio de duración de las apneas fue mayor en las menores alturas en los seis pacientes ($p = 0.0001$). Algunos de estos pacientes pasaron un mayor porcentaje de su tiempo total de sueño en apnea en las elevaciones más bajas que en las altas.

Como se esperaba, el promedio de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) durante el sueño no REM subió con el descenso de altitud ($p = 0.002$) (Figura 4a). Sin embargo, de manera sorprendente, el nadir individual más bajo de SaO_2 nocturna en los pacientes no se incrementó invariablemente con el descenso, debido quizás a algunas de las apneas obstructivas más prolongadas en las menores alturas ($p = 0.099$) (Figura 4a). Un único paciente cuyo nadir de SaO_2 más bajo de la noche fue menor a nivel del mar que a 2 700 msnm, tuvo su única etapa de sueño REM en posición supina la noche que estuvo a nivel del mar.

Nuestros tres pacientes más graves, pacientes 1, 2 y 7, que tenían apneas obstructivas/mixtas de manera preponderante en todas las altitudes estudiadas, presentaron la menor mejoría en IAH con el descenso de $\geq 2\ 400$ msnm a 1 370 msnm. Su IAH medio sólo bajó 97.6 a 90.4. Su porcentaje medio de tiempo total de sueño apneico se incrementó de 47% a 56%, y uno solo de estos tres pacientes tuvo un aumento de su nadir de SaO_2 con el descenso.

Discusión

El IAH y el ITR decrecen cuando se desciende de altitud. Esta disminución se produce primariamente por la reducción de las hipopneas y de las apneas centrales. Esto sugiere que de los tres factores ambientales que varían con el cambio de altitud, la concentración de oxígeno fue el más importante. Se esperaría que la viscosidad del aire y el efecto compresivo de la atmósfera incrementaran los eventos respiratorios cuando se desciende de altitud.

Estos hallazgos son similares a los de otros investigadores que encontraron una disminución de IAH con oxigenoterapia en pacientes con apnea obstructiva del sueño. Smith y col.³ y Gold y col.⁴ hallaron que con oxígeno suplementario el IAH caía con una declinación predominante de la apneas centrales en los pacientes con una mezcla de eventos obstructivos y centrales de apnea de sueño. De hecho, en los pacientes de Gold, la apnea obstructiva aumentó en número con el oxígeno. En cinco de nuestros pacientes (4, 6, 7, 8 y 10), más de un 25% de las apneas que presentaban en sus hogares eran de tipo central. Estas se redujeron en número con el descenso de altitud ($p = 0.07$),

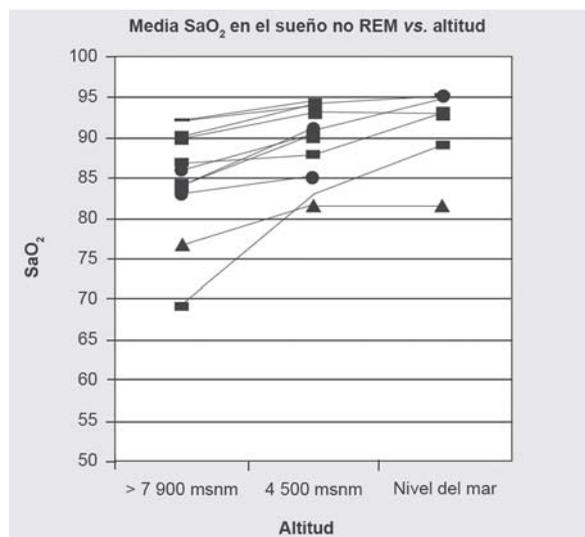


Figura 4a. Media de SaO₂ en sueño no REM, se eleva en cada uno de los 11 pacientes que descendieron ($p = 0.003$).

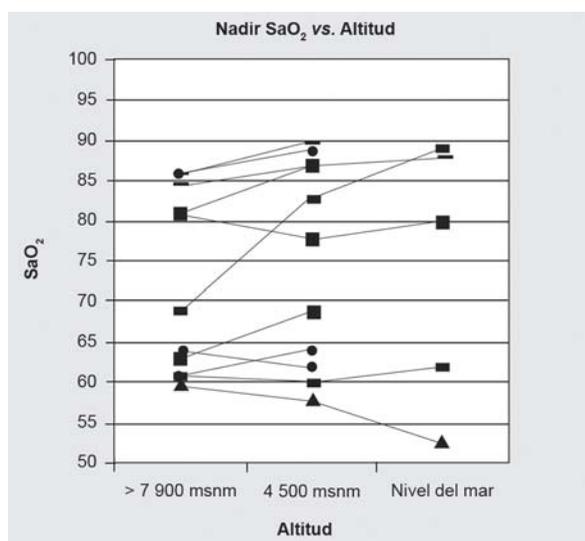


Figura 4b. La elevación menos consistente del nadir de SaO₂ individual más bajo con el descenso en los 11 pacientes ($p = \text{no significativo}$).

mientras que las apneas obstructivas aumentaron ($p = 0.007$).

Gold⁴ también encontró que con oxigenoterapia para la apnea obstructiva de sueño, no sólo aumentaba la SaO₂ basal, sino que también se incrementaba la magnitud en la reducción de la saturación. Si consideramos el descenso de altitud como un evento similar al tratamiento con oxígeno suplementario, esto posiblemente explique parte de la importante reducción de hipopneas con el descenso, dado que las hipopneas, por definición, requieren una disminución del 4% en la pérdida de saturación. El paciente 5, que tenía primariamente ronquidos e hipopnea, tuvo una caída de su IAH de 44.4/h a 3 139 msnm a 13.9/h a 1 370 msnm, y a 4.1/h a nivel del mar. Las hipopneas no cambiaron simplemente a DRER. El índice DRER aumentó de sólo 1.2/h a 3 139 msnm a 4.1/h a nivel del mar.

La reducción de apneas centrales con el descenso de altitud posiblemente sea lo opuesto a la clara asociación entre apneas centrales y su aumento con la altitud y la hipoxia. Esta asociación parecería estar relacionada con la acción desestabilizadora sobre el control ventilatorio de la hipoxia, o la ventilación mediante retroalimentación en asa.^{5,6} Wellman encontró que los pacientes con AOS y mayor inestabilidad respiratoria (medida por la técnica de ven-

tilación asistida proporcional) tenían la mayor reducción en su IAH en respuesta al oxígeno. El paciente de nuestro estudio que presentó la mayor reducción en su IAH con el descenso (paciente 9) tenía exclusivamente apneas centrales en la altitud de su hogar, tal vez como reflejo del incremento en su ganancia por retroalimentación ventilatoria en asa. El IAH se redujo de 49.5/h a 4.2/h con el descenso desde 2 957 msnm a 1 370 msnm. En esta última altitud presentaba predominantemente ronquidos, hipopneas y DRER.

La mayor duración de las apneas obstructivas y mixtas en las menores alturas es probable que se deba a que lleve más tiempo para que caiga la SaO₂ al nivel que se requiere para que se desencadene el despertar que finaliza el evento, en un medio mejor oxigenado.⁷ Motta y col.⁸ describen apneas más prolongadas en pacientes con apnea obstructiva del sueño, en respuesta al tratamiento con oxígeno.

Tanto Burgess⁹ como Warner y col.¹⁰ encontraron que cuando exponían a situaciones de hipoxia a pacientes que presentaban apnea obstructiva del sueño a nivel del mar (en el estudio de Burgess equivalen a una altitud de 2 750 msnm) transformaban sus apneas obstructivas en apneas de sueño centrales. De hecho, Burgess lo notó inicialmente, mientras evaluaba a un paciente escalador de montañas con ronquidos, que tenía polisomnografías a varias alturas del Himalaya.¹¹ Nosotros tuvimos un paciente (número 4) cuyas características eran similares a sus hallazgos. Sus apneas a 2 700 msnm eran casi exclusivamente centrales y a nivel del mar eran predominantemente obstructivas. Cuatro de nuestros pacientes con una mezcla de eventos centrales y obstructivos en la altitud de sus hogares tuvieron esencialmente apneas obstructivas con el descenso. Sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes tenía un gran número de apneas obstructivas por encima de los 2 400 msnm de sus hogares. Es posible que la aclimatación, con el tiempo, a la altura de sus hogares hiciera que las apneas centrales disminuyeran. A altitudes mayores de 4 400 m se ha demostrado que éstas últimas descienden con el tiempo.^{12,13} Los pacientes de Burgess con apneas del sueño pasaron sólo una noche en la altitud simulada.

Warner tuvo sólo un paciente con apnea grave del sueño cuya apnea obstructiva se transformó en mixta cuando se lo expuso a hipoxia.¹⁰ Uno de nuestros pacientes más graves (número 7), mostró características similares, y la altitud de su hogar era semejante a la exposición a la hipoxia del estudio de Werner. En la altura su hogar, 2 815 msnm, tenía 117 apneas obstructivas y 587 apneas mixtas durante una noche. A 1 370 msnm se revirtieron esas características y presentó 358 apneas obstructivas y 11 mixtas. Las apneas centrales eran infrecuentes en él a ambas alturas.

En los Andes y en el Himalaya hay ciudades a alturas mayores que cualquiera de las que se encuentran en Colorado, entre ellas Cerro de Pasco, Perú, a 4 260 msnm y La Paz, Bolivia, a 3 850 msnm. En La Paz, Normand¹⁴ encontró que incluso entre los habitantes sin policitemia, la mitad de ellos tenía 4% de oscilación de SaO₂ durante el sueño, con una frecuencia $\geq 10/h$. Richolet,¹⁵ en Cerro de Pasco, encontró tanto en los residentes saludables como en los que presentaban policitemia a 4 280 msnm, que todas las apneas e hipopneas eran centrales. Seguramente, descender de altitud para la evaluación del sueño podía alterar significativamente los hallazgos en esas personas.

Limitaciones

Al considerar nuestros hallazgos se deben tener en cuen-

ta varias limitaciones. Primero, se trata de un pequeño grupo de pacientes. Segundo, hubo cierta inconsistencia en los equipos de seguimiento. En todos los pacientes se evaluó el flujo nasal y bucal, pero en 5 de los 22 estudios realizados en Colorado esto fue realizado mediante un termistor oral y un transductor de presión de flujo de aire nasal. En los otros 17 estudios, y en todos los estudios a nivel del mar, el termistor era oral/nasal. De los 5 estudios realizados en Colorado con el termistor oral (que podría potencialmente sobrevalorar la apnea) 2 fueron realizados a la altitud de los hogares $\geq 2\ 400$ msnm, y 3 a 1 370 msnm, minimizando cualquier desvío. Tercero, todos los pacientes tenían un transductor de presión de flujo de aire nasal. Esto puede haber producido alguna subpuntuación en los DRER a nivel del mar pero no en el IAH. Hubo muy escasas reducciones del 4% de la SaO₂ sin alguna señal reconocible en el termistor. Cuarto, 2 de los 27 estudios no pudieron hacerse a ciegas, lo que originó dos sistemas de sueño diferentes. Sin embargo, si los excluimos del análisis, las reducciones en el IAH y en el ITR con el descenso se mantienen significativas ($p \leq 0.05$). Una quinta limitación es la falta de mediciones fisiológicas para ayudar a caracterizar al paciente individual y tener en cuenta su mecanismo ventilatorio hipóxico y las presiones críticas de cierre. Estas mediciones podrían

explicar la causa de las diferentes respuestas de los distintos pacientes con el cambio de altitud.

Conclusiones

Las montañas generan desafíos significativos para evaluar pacientes con apnea obstructiva del sueño. Para los que viven ente 2 400 msnm y 3 100 msnm el descenso de altura reduce el IAH y el ITR. Los cambios observados con el descenso de altitud son similares a las observaciones previas con respecto al oxígeno a nivel del mar en pacientes con apnea obstructiva crónica. Las apneas centrales y las hipopneas descienden en número y las apneas obstructivas se prolongan. Es importante destacar que algunos pacientes con apnea del sueño leve a moderada en la altura de sus hogares, no habrían calificado para recibir tratamiento por su enfermedad si hubieran sido evaluados a nivel del mar. A altitudes muy altas los pacientes podrían tener de manera predominante apnea central. La evaluación diagnóstica mediante el estudio de sueño debe realizarse lo más cerca posible a la altitud del domicilio de los pacientes para reflejar de manera adecuada la gravedad, la naturaleza (obstructiva o central) y llevar adelante decisiones terapéuticas efectivas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Patz D, Spoon M, Corbin R, Patz M, Dover L, Swihart B, White D. The effect of altitude descent on obstructive sleep apnea. *Chest* 130:1744-50, 2006.
2. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects, Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research, UCLA, 1968.
3. Smith PL, Haponik, EF, Bleeker ER. The effects of oxygen on patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 130:958-963, 1984.
4. Gold AR, Bleeker ER, Smith PL. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am Rev Respir Dis* 132:220-3, 1985.
5. White DP. Central sleep apnea. In: Kryger M, Roth T, Dement W, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, WB Saunders Company, pp. 827-839, 2000.
6. Wellman DA, Jordan AS, Malhortra A, Fogel RB, Schory K, Dover L, White DP. Tailoring oxygen therapy to obstructive sleep apnea patients with a high loop gain. *Sleep* 28(abstract supplement):A202, 2005.
7. Onal E, Lopata M, O'Connor T. Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to isocapnic hypoxia in humans. *Am Rev Res Dis* 124:215-7, 1981.
8. Motta J, Guilleminault C. Effects of oxygen in sleep-induced apneas. In: Guilleminault C, Dement W, eds. Sleep apnea syndromes. New York, Alan R Liss, pp. 137-44, 1978.
9. Burgess KR, Cooper J, Rice A, Wong K, Kinsman T, Hahn A. Effect of simulated altitude during sleep on moderate-severity OSA. *Respirology* 11:62-9, 2006.
10. Warner G, Skatrud B, Dempsey JA. Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol* 62(6):2201-11, 1987.
11. Burgess KR, Johnson PL, Edwards N. Central and obstructive sleep apnoea during ascent to high altitude. *Respirology* 9:222-9, 2004.
12. White DP, Gleeson K, Pickett K, Rannels AM, Cymerman A, Weil JV. Altitude acclimatization: influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep. *J Appl Physiol* 63(1):401-2, 1987.
13. Reite M, Jackson D, Cahoon R, Weil JV. Sleep physiology at high altitude. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 38:463-71, 1975.
14. Normand H, Vargas E, Bordachar A, Benoit O, Raynaud H. Sleep apneas in high altitude residents (3,800 m). *Int J Sports Med* 13:S40-S42, 1992.
15. Richalet JP, Rivera M, Chirinos E, et al. Acetazolamide, a treatment for chronic mountain sickness, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 172:1427-33, 2005.

Describen la experiencia cubana en el uso racional de medicamentos en pediatría

Improving children's medicines. Cuban experience of rational drug therapy



Imti Choonara, Columnista Experto de SICC
Professor in Child Health, Derbyshire Children's Hospital, University of Nottingham, Derby, Reino Unido

Deybis Sánchez Miranda, MD, Children's Hospital, Camaguey, Cuba
Zeina Bárzaga Arencibia, MSc, Children's Hospital, Camaguey, Cuba

Abstract

Legislation in Europe and the United States of America should improve the evidence basis on which medicines are prescribed for children. Using medicines in relation to their evidence basis is called the rational use of medicines. Drug and Therapeutic Committees have been established in many hospitals to try to improve the use of medicines. The work of a Drug and Therapeutics Committee in a children's hospital in Camagüey, Cuba is illustrated in order to highlight what can be achieved. Inappropriate use of antibiotics is one of the major problems in both hospital and the community. The monitoring of the use of antibiotics alongside the development of protocols and education can result in more rational antibiotic therapy. Antibiotics are just one example of the group of medicines where prescribing can be improved. Drug and Therapeutic committees can play a crucial role in ensuring that children receive medicines safely for the appropriate conditions.

Key words: children, Cuba, drug therapy, rational prescribing, therapeutic committees



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Resumen

La legislación europea y norteamericana debería mejorar la información sobre la que se basa la medicina para realizar prescripciones a los niños. La utilización de fármacos en relación con esos datos se denomina uso racional de medicamentos. En muchos hospitales se establecieron Comités Fármaco-Terapéuticos para intentar mejorar la utilización de medicamentos. Se ilustra la tarea de un Comité Fármaco-Terapéutico en un hospital pediátrico de Camagüey, Cuba, para destacar lo que es posible lograr. El uso inapropiado de antibióticos es uno de los mayores problemas, tanto en el hospital como en la población. El control de la utilización de antibióticos junto con la creación de protocolos y la educación puede resultar en una terapia con antibióticos más racional. Los antibióticos son sólo un ejemplo de un grupo de medicamentos cuya prescripción puede mejorarse. Los Comités Fármaco-Terapéuticos pueden desempeñar un papel fundamental para asegurar que los niños reciban medicamentos de forma segura en las condiciones apropiadas.

Palabras clave: niños, Cuba, tratamiento farmacológico, prescripción racional, comités de tratamiento

Introducción

A lo largo de la última década se han producido cambios legislativos tanto en Europa como en los Estados Unidos que, de manera esperanzadora, mejorarán el uso de medicamentos en niños.¹ Estos cambios legislativos han proporcionado un incentivo financiero para que la industria farmacéutica realice ensayos clínicos en pacientes pediátricos. Esta legislación se fundamentó en los numerosos estudios científicos en los que se observó que la mayor parte de los medicamentos utilizados en los niños en los hospitales no contaban con permisos o se empleaban con indicaciones no autorizadas.²⁻⁶ El uso de un medicamento con indicación no autorizada significa que se lo prescribe en una dosis diferente, en un grupo de edad distinto, para una indicación diferente o por una vía de administración distinta de la especificada en la licencia. El uso de medicamentos sin indicación autorizada se asocia con un mayor riesgo de toxicidad farmacológica.⁷

Los farmacólogos pediátricos clínicos llevaron a cabo muchos de los estudios iniciales para destacar la necesidad

de una mayor base de datos para el uso de medicamentos en los niños.^{2-6,8} Se acepta ampliamente tanto en las naciones de altos ingresos como en las de bajos ingresos que, para el uso seguro y efectivo de los medicamentos, se necesita una buena evidencia científica. En consecuencia, es sorprendente que cuando se habla del uso racional de medicamentos, muchos profesionales de la salud creen que se trata de un tema exclusivo del Sur.⁹ Existen numerosos ejemplos de prescripción deficiente de medicamentos en los niños tanto en el Norte como en el Sur.¹⁰⁻¹² Los profesionales de la salud necesitan asegurarse de que la legislación de Europa y de Estados Unidos resulte en una terapia farmacológica para niños más segura y de mayor eficacia.

En muchos países se han dispuesto redes nacionales para conducir ensayos clínicos en niños.¹³ De manera esperanzadora, permitirán alentar una mayor colaboración entre los diferentes centros, pero es importante que las redes se involucren también en otras actividades educativas y de investigación. En cada país y a nivel local, diferentes grupos son los responsables de la producción de recomendaciones terapéuticas. La repercusión de estos grupos puede ilustrarse al observar el trabajo de un Comité de Tratamiento en un hospital pediátrico de Cuba.

Recepción: 10/11/2009 Aprobación: 4/2/2010
Primera edición, www.sicisalud.com: 12/2/2010

Enviar correspondencia a: Imti Choonara, Derbyshire Children's Hospital, DE22 3DT, Derby, Reino Unido
imti.choonara@nottingham.ac.uk

Breve descripción de Cuba

Cuba se caracteriza por tener la menor tasa de mortalidad antes de los 5 años (TMA5) en América latina y el Caribe.¹⁴ En América, sólo Canadá tiene una TMA5 menor. Cuba presenta un esquema de universal de cuidados de salud que es gratuito e incluye una excelente atención primaria.¹⁴ Debido al bloqueo económico de Estados Unidos, los medicamentos son a menudo difíciles de obtener. En 1991, el Ministerio de Salud de Cuba estableció el primer Programa Nacional de Medicamentos.¹⁵ En este programa se estableció una lista básica de fármacos que es similar a una Lista Esencial de Medicamentos.

En 1996 se estableció en Cuba una Red Nacional de Farmacoepidemiología que involucró 169 farmacias municipales principales.¹⁵ Los objetivos de la Red Nacional de Farmacoepidemiología son la promoción del uso racional de medicamentos que se logra mediante actividades educativas, así como con investigación acerca del uso de los fármacos.

La colaboración con la Fundació Institut Català de Farmacologia de Barcelona ha resultado en el aprendizaje tanto de los farmacólogos como de los farmacoepidemiólogos a lo largo de la última década.¹⁵ La Red Nacional de Farmacoepidemiología es coordinada por el Centro para el Desarrollo de Farmacoepidemiología, el cual también es responsable de la farmacovigilancia.

Camagüey es la tercera mayor ciudad de Cuba, y la provincia de Camagüey tiene una población de casi 800 000 habitantes, que incluye 195 504 niños. El Hospital de Niños de Camagüey es un centro de referencia de cuidados intensivos pediátricos, oncología, neurocirugía y nefrología entre los pediatras generales. Tiene un Comité Fármaco-Terapéutico (CFT) desde 1998. El desempeño de ese comité se describe a continuación.

Uso racional de medicamentos. Papel del CFT hospitalario

El CFT tiene dos objetivos: asesorar al equipo de dirección del hospital en la formulación e implementación de las políticas relacionadas con la selección, prescripción, dispensación y uso racional de los medicamentos, y participar en la formulación de programas diseñados para satisfacer las necesidades del equipo de salud relacionados con el conocimiento y uso racional de los medicamentos.

Para lograr las objetivos, el CFT realiza las funciones siguientes:

- Elaborar y actualizar periódicamente el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) de la institución a partir del Cuadro Básico Nacional.
- Participar en el proceso de programación de necesidades de medicamentos como parte del sistema de administración del suministro.
- Actualizar periódicamente la Guía Fármaco Terapéutica para la práctica clínica de la institución, así como las instrucciones y procedimientos para su aplicación.
- Controlar el cumplimiento de la Guía Fármaco Terapéutica y la calidad de la prescripción médica.
- Controlar y evaluar la aplicación del Programa Nacional de Medicamentos (PNM).
- Fomentar la investigación sobre utilización de medicamentos.
- Fomentar y participar en las actividades de educación continua en terapéutica dirigida al equipo sanitario.
- Desarrollar y controlar la actividad de farmacovigilancia (Sistema de Reportes de Sospechas de Reacciones Adversas a medicamentos).

- Conocer el grado de satisfacción de los pacientes con relación a la prescripción, dispensación y uso de medicamentos.

- Fomentar la prescripción y uso de fármacos, técnicas de medicina natural y tradicional.

- Gerenciar la confección y aprobación de la política de antibióticos de la institución e implementar una política de control de antibióticos.

- Fomentar el uso de las consultas terapéuticas.

- Asesorar en toda la actividad relacionada con la promoción del uso racional de medicamentos.

El CFT identificó cinco problemas importantes: uso inadecuado de antimicrobianos, poca adhesión a los protocolos terapéuticos, cuadro básico de medicamentos del hospital ineficiente, no existencia de protocolos terapéuticos para determinadas enfermedades presentes en el hospital, y poco desarrollo en el sistema de farmacovigilancia en el hospital.

La relación de los problemas se ilustra en la Tabla 1.

Annualmente, la Comisión del Formulario Nacional establece los medicamentos que estarán disponibles en el sistema de salud cubano y su nivel de distribución. A partir de este listado de medicamentos el CFT confecciona un borrador del CBM de la institución, la selección se basa en datos de la morbilidad que atiende, el nivel de servicio que presta, los fármacos aprobados para el Cuadro Básico de Medicamentos del país y el nivel de distribución de cada uno establecido por el Ministerio de la Salud Pública, el cual es sometido a consideración de los jefes de servicio, y a partir de las observaciones y respuestas que se originen queda conformado el CBM con que contará el hospital durante el año. Cada mes, en reunión ordinaria, se evalúan las solicitudes de inclusión o de exclusión del CBM del hospital. De esta manera se garantiza que en el centro se encuentren todas las drogas necesarias que garanticen la implementación de los protocolos terapéuticos y que la lista sea dinámica.

Cada servicio tendrá al menos los protocolos para las 10 enfermedades más prevalentes, de mayor importancia clínica o más costosas que se tratan en cada sala o cuyo tratamiento sea frecuentemente subóptimo o suponga un uso ineficiente de los recursos económicos y la política de antimicrobianos de la institución. El desarrollo de los protocolos es participativo, con la intervención de los prescriptores, y su aplicación se acompaña de medidas de formación y supervisión, pero es el CFT quién dirige su confección. En la institución estos protocolos constituyen la referencia sobre tratamientos óptimos para el seguimiento y auditoría del uso de medicamentos.

El Comité se reúne periódicamente para analizar la información recogida por sus miembros durante el trabajo de identificación de problemas. El trabajo se lleva a cabo mediante Evaluación Concurrente y Recurrente:

- Visitas semanales sorpresivas a los servicios, salas y departamentos de la institución para revisar una muestra de historias clínicas para evaluar los medicamentos indicados a los pacientes ingresados, y controlar de esta manera la adhesión a las guías y protocolos, al PNM y la aplicación de la medicina natural y tradicional.

- Visita a la Farmacia Comunitaria vinculada a su consulta externa y al Servicio de Urgencia y Emergencia para evaluar la prescripción médica en recetas y certificados de medicamentos controlados.

- Revisión de hojas de cargo de consulta externa y urgencias y emergencias para evaluar la pertinencia y control del paciente al que se le indicaron medicamentos.

Tabla 1. Dificultades enfrentadas mediante los CFT en Camagüey.

| Problemas | Descripción | Causas | Estrategias |
|---|---|---|---|
| Uso inadecuado de antimicrobianos | Elevados índices de consumo (651.92 DDD/100 ing./d). Poco uso de antimicrobianos como amoxicilina, ampicilina, fenoximetilpenicilina, oxacilina, eritromicina, cefuroxima, cefalexina, gentamicina, sulfametoxazol/ trimetoprima y ácido nalidixico. Uso excesivo de ceftriaxona, cefotaxima, cefepime, amikacina, ciprofloxacina, azitromicina, ceftazidima lo que provoca desabastecimiento frecuente de estos antimicrobianos en la farmacia. Poco uso de los antimicrobianos orales (12%). Alta incidencia de fracasos terapéuticos (19%), con necesidad de frecuentes cambios terapéuticos antes de lograr un tratamiento efectivo. El mapa de susceptibilidad microbiana mostraba aumento de la resistencia de los gérmenes, siendo una de sus causas el uso excesivo. | No existía una política farmacéutica aceptada que orientara la prescripción. Entre el área asistencial y el servicio de microbiología no existía una interrelación eficiente, los prescriptores no conocían los resultados del comportamiento de la susceptibilidad microbiana en sus áreas y en el hospital. Malos hábitos de prescripción. Falta de conocimiento. | Elaborar y aplicar política de antimicrobianos. Implementar listas restringidas de antimicrobianos. Crear un subcomité de antibióticos, que controlara la prescripción. Fomentar el uso de las consultas terapéuticas. Vigilar la prescripción. Capacitar continuamente a los prescriptores en materia de terapia antimicrobiana. Difundir los resultados del mapa de susceptibilidad y publicarlos en cada área. |
| Poca adhesión a los protocolos terapéuticos | Se aplican esquemas terapéuticos que no coinciden con los protocolos normalizados en la institución. | Los protocolos terapéuticos que existían no se actualizaban con regularidad. Incluyen drogas o que no estaban en el cuadro básico de medicamentos o que habían sido sustituidas, en la práctica, por medicamentos con mejor relación costo-eficacia. Los médicos de las salas desconocían los protocolos o éstos no estaban disponibles para su consulta. Algunos protocolos institucionales eran copia fiel de protocolos nacionales, cuya implementación conllevaba problemas de aplicación. | Implementar políticas de utilización de grupos de medicamentos, además de la de antimicrobianos. Actualizar protocolos terapéuticos cada vez que haya un cambio en la política de algún grupo de medicamentos. Capacitar a los prescriptores sobre los protocolos. Implementar medidas que garanticen el acceso a los protocolos terapéuticos. Adecuar los protocolos terapéuticos nacionales a las características de la institución. |
| Cuadro básico de medicamentos del hospital ineficiente. | Excedió el presupuesto para medicinas. Desabastecimiento en farmacia, carencia de algunos medicamentos, diferencia de rotación entre los distintos medicamentos, vencimientos. | Mala planificación de la farmacia, que se manifiesta por mal análisis de los índices de consumo de medicamentos, falta de correspondencia entre el cuadro básico de medicamentos y los protocolos de tratamiento. Administrativamente, la responsabilidad de la selección y aprobación del cuadro básico estaba desligada del CFT, que es la encargada de medir las políticas de uso de medicamentos. | El CFT es el encargado de la evaluación y selección de las drogas para el cuadro básico de medicamentos. |
| No existencia de protocolos terapéuticos para determinadas enfermedades presentes en el hospital. | Sólo están protocolizadas las 10 enfermedades más prevalentes de cada sala de hospitalización, que representan el 38% de las enfermedades diagnosticadas en el hospital. En el caso de enfermedades de una baja incidencia pero que tienen esquemas terapéuticos complejos o caros no existen protocolos para ellas. | Mala política en la responsabilidad de la confección de los protocolos. No está bien delimitado quién es la autoridad encargada de confeccionar los protocolos y determinar qué enfermedades se deben protocolizar. | El CFT será la autoridad encargada de determinar qué enfermedades se deben protocolizar y de dirigir la confección de estos protocolos. Crear protocolos para: enfermedades cuya prevalencia esté en aumento y no estén protocolizadas, enfermedades cuyo esquema terapéutico a nivel internacional esté cambiando y pueda convertirse en un esquema terapéutico difícil en el país, porque utiliza medicamentos que ya no se consiguen fácilmente, o que hay que importarlos, o que estén subiendo el precio, enfermedades que se abordan mediante tratamientos diversos y que se sabe que en ocasiones son inadecuados- enfermedades que requieren un tratamiento caro o el uso de medicamentos peligrosos en niños. |
| Poco desarrollo en el sistema de farmacovigilancia en el hospital | Poca notificación de ADR. Sólo el 1% de los profesionales informan ADR. No se dispone de perfiles de seguridad de los medicamentos, por lo que la seguridad en pocas ocasiones marca la estrategia terapéutica a seguir. | No está bien definida la entidad responsable de la gestión de ADR. Falta de un sistema de identificación y gestión de ADR. Existen insuficiencias referentes al reconocimiento de ADR. No se utiliza la información existente para mejorar la seguridad. Los profesionales sanitarios no son suficientemente concientes de la gran magnitud de los problemas de seguridad en la atención sanitaria. Escasa atención explícita al tema dentro de la atención de rutina del hospital. | El CFT será la entidad responsable de la gestión de ADR. Implantación de un sistema eficaz, cómodo, no punitivo para vigilar, rastrear, investigar y notificar las ADR en el hospital. Capacitar continuamente a los prescriptores en materia de farmacovigilancia. Retroalimentar a los notificadores sobre los resultados del sistema, de esta manera no sólo los mantendrá informados en relación a las señales de alerta, sino que verán la importancia de notificar. |

En coordinación con el jefe de farmacia el hospital mantendrá sistemáticamente informado al personal médico acerca de las existencias de medicamentos, altas, bajas, sustitutos y disposiciones sobre las prescripciones.

El CFT diseñará y desarrollará proyectos de investigación sobre prescripciones, uso y consumo de medicamentos, así como el impacto de su utilización de acuerdo con la problemática identificada en el centro.

En coordinación con el Consejo Científico Institucional, desarrollará actividades educativas para el personal facultativo, en relación con las terapéuticas científicas. Coordinará que la información científico-técnica actualizada sobre terapéutica que esté disponible se ponga al alcance de los profesionales sanitarios a través de seminarios, talleres, revisiones bibliográficas, boletines, farmacodivulgación directa, etc.

Garantizará que el sistema de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos funcione adecuadamente, recolectará la información de las notificaciones y las enviará al centro de farmacovigilancia provincial.

A través del Departamento de Trabajo Social, el CFT establece un servicio abierto que le permite recibir, tramitar y responder a solicitudes o inquietudes de los pacientes y familiares con relación a los medicamentos. Realizará encuestas periódicas para conocer el grado de satisfacción de la población en la adquisición y uso de los medicamentos indicados.

El consejo de dirección del hospital conocerá los resultados del trabajo del comité con el objetivo de orientar sus acciones a la consecución de los objetivos de trabajo del comité.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Choonara I. Regulation of drugs for children in Europe. *BMJ* 335:1221-1222, 2007.
2. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed drug use on paediatric wards. *BMJ* 316:343-345, 1998.
3. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 80:F142-F145, 1999.
4. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al. Survey of unlicensed and off-label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 320:79-82, 2000.
5. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 83:498-501, 2000.
6. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 83:502-505, 2000.

7. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr* 88:965-968, 1999.
8. Bonati M, Choonara I, Hoppu K, Pons G, Seyberth H. Closing the gap in drug therapy. *Lancet* 353:1625, 1999.
9. Laing R, Hogerzeil HV, Ross-Degnan D. Ten recommendations to improve the use of medicines in developing countries. *Health Policy Plan* 16:13-20, 2001.
10. Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol* 63:1099-1106, 2007.
11. De Jong J, Van den Berg PB, De Vries TW, De Jong-Van den Berg LTW. Antibiotic drug use of children in the Netherlands from 1999 till 2005. *Eur*

12. Francis NA, Butler CC, Hood K et al. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *BMJ* 339:b2885, 2009.
13. Smyth RL. Making a difference: the clinical research programme for children. *Arch Dis Child* 92:835-837, 2007.
14. Rodríguez FV, López NB, Choonara I. Child health in Cuba. *Arch Dis Child* 93:991-993, 2008.
15. Diogène E, Pérez Peña J, Figueras A et al. The Cuban experience in focusing pharmaceuticals policy to health population needs: initial results of the National Pharmacoepidemiology Network (1996-2001). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 12:405-407, 2003.

Analizan la calidad de vida de los padres de enfermos con síndrome de Wolfram

The quality of life of parents of Wolfram syndrome patients analyzed



Gema Esteban Bueno, Columnista Experta de SIIC Médico de familia. Miembro del Grupo de Trabajo de Genética-Enfermedades Raras de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria Servicio Andaluz de Salud, Málaga, España

Miguel Angel García Martín, Doctor en psicología, Universidad de Málaga, Málaga, España
Santiago Durán García, Especialista en Endocrinología y Nutrición, Doctor en medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Abstract

Goal: To identify relevant factors related to the quality of life of parents of Wolfram syndrome patients (DIDMOAD).

Design: Analytical case and control studies were used in the design of this research. **Location:** All data were collected in the domestic setting. **Population and Sample:** The sample population consisted of families of Wolfram syndrome patients living in Spain. The patients had been diagnosed in hospital and their families were contacted. Also, after the Wolfram Syndrome Spanish Association was established in 1999 new patients and their families were contacted. These families were asked to participate in this research study. The sample population consisted of 17 families and 23 patients from both sources. **Interventions:** The Quality of Life Questionnaire CCV was conducted with both the patients and their relatives. Structured interviews were used with the patients' parents in order to find out their reactions after their children were diagnosed with a degenerative chronic disease. The impact of economic, social and married life changes in their daily lives was analyzed. Coping behaviours were used to address the problems and achievements were taken into account. **Results:** No significant differences in the global scores between the patients and the control group were obtained. However, further analyses of CCV items revealed that the caregivers reduced their social activities, parents needed more psychological support, and adaptation to the new circumstances was taking a minimum of two years. **Conclusions:** The quality of life of DIDMOAD patients' families is affected to some degree. Although differences were seen between the patients' families and the control group, these differences were not significant. However, they are considered relevant in the face of future clinical intervention with these patients and their relatives.

Key words: Wolfram syndrome, DIDMOAD, quality of life

Resumen

Objetivo: Conocer factores relevantes que inciden en la calidad de vida de los padres de personas afectadas por esta enfermedad. **Diseño:** Estudio analítico de casos y controles. **Emplazamiento:** Domicilio familiar de los afectados. **Población y muestra:** Familiares de aquejados por el síndrome de Wolfram en España. Se tomó contacto con pacientes diagnosticados en hospitales y sus familiares a través de esos mismos centros. Con la creación de la Asociación Española del Síndrome de Wolfram, en 1999, se conocieron nuevos pacientes y sus familias. La muestra procede de estas fuentes y está integrada por 17 familias (23 personas afectadas). **Intervenciones:** Se aplicó el Cuestionario de Calidad de Vida a los pacientes y sus familiares; una entrevista estructurada a los padres para conocer las reacciones manifestadas al saber que su hijo padecía una enfermedad crónica degenerativa. Se analizó el impacto económico, social y de pareja en la vida diaria; igualmente se atendieron las conductas de afrontamiento y los logros alcanzados en esta línea. **Resultados:** Las variables generales tomadas en conjunto no muestran diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el de control. Tras un análisis más detallado de los ítem que componen el cuestionario CCV se desprende que las actividades sociales de los familiares se ven mermadas, los padres requieren mayor apoyo psicológico y necesitan un mínimo de dos años de adaptación a estas nuevas circunstancias. **Conclusiones:** La calidad de vida de los familiares cuidadores de enfermos DIDMOAD se ve afectada en algunos aspectos, se encontraron diferencias con relación al grupo control. Estas diferencias no alcanzan significación estadística pero resultan relevantes de cara a la intervención clínica con estos pacientes y sus familiares.

Palabras clave: síndrome de Wolfram, DIDMOAD, calidad de vida



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

Introducción

El síndrome de Wolfram o síndrome DIDMOAD (*diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness*) es una entidad compleja con baja prevalencia (1/770 000 personas),¹ de carácter degenerativo, progresivo e inicio

en la infancia. Se hereda con patrón autosómico recesivo (brazo corto del cromosoma 4).²⁻⁴

Clínicamente, el síndrome de Wolfram se caracteriza por la asociación de diabetes mellitus leve de comienzo juvenil y atrofia bilateral del nervio óptico que provoca una pérdida progresiva de la agudeza visual, que suele desembocar en ceguera alrededor de la tercera década de la vida. La diabetes mellitus y la atrofia óptica aparecen inicialmente asociadas en todos los casos. La aparición conjunta de estas dos entidades en edad pediátrica son criterios diagnósticos del síndrome de Wolfram.⁵ Al cua-

Recepción: 9/9/2009 - Aprobación: 17/2/2010

Primera edición, www.siicsalud.com: 24/3/2010

Enviar correspondencia a: Gema Esteban Bueno, Servicio Andaluz de Salud, 29640, Fuengirola, España

aswolfram@hotmail.com

Patrocinio: Asociación Española para la Investigación y Ayuda al Síndrome de Wolfram.

dro anterior se le suelen añadir algunos de los siguientes hallazgos: diabetes insípida, disminución simétrica leve de la audición en frecuencias agudas y alteraciones genitourinarias. Asimismo, es frecuente que los pacientes presenten signos de afección del tronco cerebral, predominando la ataxia. El inicio de esta enfermedad en edades tempranas, asociado al desconocimiento de su inexorable evolución degenerativa, es una fuente de tensión importante en la persona afectada y su entorno familiar más inmediato, por lo que este cuadro puede desembocar en alteraciones psíquicas en el paciente y una considerable disminución de la calidad de vida de sus familiares. Esto hace que el síndrome de Wolfram deba considerarse como una "enfermedad familiar", ya que considerar al paciente de manera aislada es más un constructo que una realidad. Teniendo en cuenta que la familia es un sistema dinámico, sería incorrecto pensar que tal padecimiento en uno de sus miembros no tendrá repercusión sobre el conjunto. La situación familiar se verá afectada en tres aspectos fundamentales: emocional, de las relaciones sociales y económico.

Sujetos y métodos

Dada la baja prevalencia de esta enfermedad no existe en España un registro de casos del síndrome de Wolfram. No obstante, se podría hacer una estimación de su incidencia en la población española. Si se atiende a los datos sobre prevalencia de este síndrome (1/770 000 personas),¹ podemos estimar que el número de posibles afectados en España se sitúa en torno de los 55. Si se tiene en cuenta que el promedio de miembros por unidad familiar se sitúa en 2.9,⁶ podemos considerar que los familiares de los afectados son alrededor de 160 personas.

Para el presente estudio se contó con una muestra de 23 personas afectadas pertenecientes a 17 familias (6 de ellas tenían más de un miembro afectado) de diferentes puntos de España; participaron en total 27 familiares.

Las familias con algún miembro afectado por el síndrome de Wolfram fueron localizadas por el grupo de investigación mediante contacto personal con los autores de casos publicados.⁷⁻¹⁶

Cuando se inició el estudio, en 1998, empezó a constituirse por los autores de este trabajo la Asociación Española del Síndrome de Wolfram; de esta forma, algunos pacientes contactaron directamente con la Asociación, y a su vez, sus familiares.⁸⁻¹⁷

La metodología seguida fue la realización de una entrevista estructurada a los pacientes y sus familiares, y la administración del cuestionario de calidad de vida CCV.¹⁸ Ambos procedimientos de obtención de información se aplicaron de manera individualizada en el domicilio de los afectados.

La recolección de datos se realizó desde 1999 hasta 2001. El cuestionario de calidad de vida consta de 39 ítem

que se agrupan en 4 escalas: apoyo social, satisfacción general, bienestar físico/psíquico, ausencia de sobrecarga laboral/tiempo libre. La calidad de vida global es la suma de las 4 escalas¹⁸ (véase Anexo 1). Los ítem que hacen referencia al trabajo se incluyen en la escala de satisfacción general, teniéndose en cuenta el trabajo remunerado y el no remunerado (amas de casa).

La entrevista a los padres tiene como objetivo conocer las reacciones que manifestaron al conocer que su hijo padecía una enfermedad crónica degenerativa, las alteraciones que se han producido en su vida diaria, tanto a nivel económico como en sus actividades sociales o de la propia pareja, y conocer si se ha llegado a un equilibrio con la nueva situación.

Los análisis estadísticos se realizaron a través del programa SPSS, versión 11.0.

Resultados

Satisfacción general: La media obtenida en esta escala en el grupo de familiares es de 39.29 ± 12.83 . La media que se obtuvo en la población de referencia (población general evaluada con el mismo CCV por los autores del cuestionario) es de 42.80 ± 9.13 . Al aplicar la prueba de la t de Student de comparación de medias se obtiene un valor de $p = 0.14$, por lo tanto, la diferencia no es estadísticamente significativa.

Apoyo social para personas con pareja: Se obtuvo un valor medio de 48.11 ± 10.72 . El obtenido en la población de referencia fue 49 ± 8.68 . Al aplicar la prueba de la t de Student se obtiene un valor de $p = 0.67$.

Bienestar físico/psíquico: En el grupo de familiares, la media obtenida en esta escala fue de 22.44 ± 7.40 . En tanto que para la población de referencia fue 24.32 ± 6.08 . Al realizar la comparación mediante la prueba de la t de Student se alcanza un valor de $p = 0.28$.

Ausencia de sobrecarga laboral: La media obtenida para el grupo de familiares es de 18.55 ± 7.21 ; en tanto que el valor obtenido en la población de referencia es 19.91 ± 5.09 . Al realizar la comparación mediante la prueba t de Student se obtiene una $p = 0.30$.

En la Tabla 1 se muestran los estadísticos descriptivos del Cuestionario de Calidad de Vida en la población de referencia y en los familiares de pacientes con síndrome de Wolfram.

Entre los resultados de la entrevista estructurada a los padres cabe destacar el aspecto correspondiente a las reacciones emocionales: ante el diagnóstico de que su hijo padecía una enfermedad crónica irreversible, la reacción predominante fue la sensación de impotencia en el 82.6% de los casos; el miedo en el 43%; frustración en el 30.43%; culpa en 30.43%, rabia en el 34.8%, negación en el 13% y ocultación en el 4.3%. Ninguno de los padres reaccionó aceptando o intentando asumir el diagnóstico cuando le fue dado.

Si bien al conocer los padres que su hijo padecía el síndrome de Wolfram, en el 65% de los casos informaron a sus familiares antes de que transcurriera un mes del diagnóstico, no actuaron igual al recibir la noticia de que era una enfermedad genética hereditaria, de esta manera, en el momento del estudio, los padres del 61% de los afectados no habían informado a su familia cercana de este aspecto del síndrome.

Los padres indican que los cambios más relevantes que han sufrido en su vida se produjeron en las actividades sociales y en el ámbito económico. Los padres del 52% de los afectados indican que sufrieron cambios importantes en su horario de trabajo. En un 26% de los casos, el padre se vio

Tabla 1. Estadísticos descriptivos del Cuestionario de Calidad de Vida: Puntuación global y subescalas.

| | Familiares de pacientes con síndrome de Wolfram | | Población general | |
|--|---|-------|-------------------|-------|
| | Media | DE | Media | DE |
| Total | | | | |
| Calidad de vida global | 130.19 | 32.03 | 137.01 | 22.47 |
| Subescalas | Media | DE | Media | DE |
| Satisfacción general | 39.29 | 12.83 | 42.80 | 9.13 |
| Apoyo social | 48.11 | 10.72 | 49.05 | 8.68 |
| Bienestar físico/psíquico | 22.44 | 7.4 | 24.32 | 6.08 |
| Ausencia sobrecarga laboral/tiempo libre | 18.55 | 7.21 | 19.91 | 5.09 |

Tabla 2. Análisis descriptivo de las frecuencias obtenidas en las respuestas al CCV (Se ha subrayado la categoría con mayor porcentaje de respuestas en cada ítem).

| | Ítem | Nada (%) | Poco (%) | Algo (%) | Bastante (%) | Mucho (%) | Media | DE |
|---|------|----------|----------|----------|--------------|-----------|-------|------|
| Subescala 1: Satisfacción general | 1 | 16 | 32 | 24 | 24 | 16 | 2.92 | 1.35 |
| | 2 | 4 | 16 | 24 | 40 | 16 | 3.48 | 1.06 |
| | 4 | 8 | 12 | 24 | 36 | 20 | 3.48 | 1.17 |
| | 11 | 16 | 12 | 20 | 16 | 16 | 3.48 | 1.49 |
| | 17 | 28 | 12 | 32 | 28 | 8 | 2.77 | 1.28 |
| | 18 | 32 | 28 | 4 | 40 | 4 | 2.59 | 1.34 |
| | 19 | 28 | 32 | 8 | 40 | 0 | 2.55 | 1.22 |
| | 30 | 16 | 24 | 16 | 24 | 56 | 3.07 | 1.27 |
| | 31 | 16 | 20 | 32 | 28 | 12 | 3 | 1.21 |
| | 32 | 28 | 28 | 12 | 32 | 8 | 2.66 | 1.33 |
| | 33 | 28 | 8 | 16 | 48 | 8 | 3 | 1.36 |
| | 34 | 8 | 20 | 32 | 36 | 12 | 3.22 | 1.09 |
| 35 | 0 | 12 | 28 | 40 | 28 | 3.77 | 0.95 | |
| Subescala 2: Apoyo social | 20 | 4 | 4 | 20 | 24 | 56 | 4.14 | 1.07 |
| | 21 | 0 | 8 | 16 | 40 | 44 | 4.11 | 0.91 |
| | 22 | 0 | 8 | 8 | 36 | 56 | 4.29 | 0.89 |
| | 23 | 16 | 24 | 12 | 24 | 32 | 3.29 | 1.46 |
| | 24 | 8 | 32 | 4 | 28 | 36 | 3.48 | 1.39 |
| | 25 | 28 | 16 | 28 | 32 | 4 | 3.29 | 1.24 |
| | 26 | 8 | 24 | 8 | 36 | 32 | 3.55 | 1.31 |
| | 27 | 16 | 20 | 4 | 40 | 28 | 3.4 | 1.42 |
| | 28 | 12 | 12 | 20 | 44 | 20 | 3.44 | 1.22 |
| | 36 | 4 | 4 | 12 | 28 | 52 | 4.33 | 1.12 |
| 37 | 4 | 4 | 12 | 36 | 44 | 4.25 | 1.10 | |
| 38 | 8 | 8 | 24 | 28 | 32 | 3.85 | 1.32 | |
| 39 | 0 | 4 | 12 | 36 | 48 | 4.40 | 0.91 | |
| Subescala 3: Bienestar físico/psíquico | 9 | 0 | 32 | 12 | 44 | 20 | 3.48 | 1.10 |
| | 10 | 4 | 24 | 12 | 56 | 12 | 3.44 | 1.06 |
| | 12 | 12 | 12 | 20 | 40 | 24 | 2.51 | 1.25 |
| | 13 | 24 | 20 | 16 | 24 | 24 | 2.96 | 1.47 |
| | 14 | 24 | 24 | 12 | 24 | 24 | 3 | 1.49 |
| | 15 | 28 | 28 | 28 | 20 | 4 | 3.51 | 1.16 |
| 16 | 8 | 20 | 8 | 52 | 20 | 3.51 | 1.19 | |
| Subescala 4: Ausencia de sobrecarga laboral y tiempo libre | 3 | 12 | 24 | 20 | 24 | 20 | 3.16 | 1.31 |
| | 5 | 52 | 8 | 12 | 12 | 16 | 3.68 | 1.56 |
| | 6 | 32 | 20 | 12 | 24 | 12 | 3.36 | 1.44 |
| | 7 | 36 | 8 | 20 | 24 | 12 | 3.32 | 1.46 |
| | 8 | 32 | 16 | 12 | 24 | 16 | 3.24 | 1.50 |
| 29 | 20 | 16 | 24 | 36 | 12 | 3.03 | 1.29 | |

obligado a abandonar el trabajo. En cuanto a las actividades de ocio, el 78% de los padres refieren que se han visto muy afectadas. Igualmente, en el 83% de los casos, sufrieron cambios importantes en su situación económica.

Las madres del 43% de los pacientes indican que han sufrido cambios muy importantes en su horario de trabajo, tanto las que tienen trabajo remunerado como las que se dedican a las labores domésticas. Las madres de 9 pacientes (39.1%) trabajaban fuera de casa, y el 30% de ellas tuvieron que abandonar su empleo. Las madres del 91% de los afectados refirieron una merma importante en sus actividades sociales.

La mayoría de los padres indicaron que les llevó más de 2 años adaptarse a la nueva situación, aunque no por completo, ya que señalan que la evolución del síndrome es imprevisible.

En todos los casos los padres demandan apoyo psicológico en las distintas etapas por las que atraviesan a lo largo de la evolución de la enfermedad, si bien indican que fue en el momento del diagnóstico cuando más lo necesitaron.

Durante la entrevista los padres destacaron la falta de conocimiento que veían acerca de esta enfermedad en el sistema de salud español y el retraso en el diagnóstico de sus hijos, lo que les generaba una mayor fuente de tensión, de tal forma que desde que aparecen los síntomas

compatibles con el diagnóstico de atrofia óptica y diabetes mellitus transcurre una media de 11 años.

Discusión

Pese a la trascendencia que tiene esta enfermedad en la calidad de vida de pacientes y familiares, consideramos que este aspecto se ha dejado descuidado. En este sentido, actualmente no existen publicaciones sobre la calidad de vida de los pacientes con síndrome de Wolfram, a pesar de la notable repercusión de esta enfermedad sobre la calidad de vida de los afectados y sus familiares.

Las familias en las que uno de sus integrantes está aquejado por una enfermedad crónica –y más aun, como en este caso, por una patología con escasa incidencia en la población– tienden a buscar el recurso de la autoayuda. Esto las lleva a informarse acerca de otros casos y, de esta manera, a asociarse entre sí y encontrar ayuda mutua, lo que les permite tener una fuente de apoyo y entre todos buscar soluciones a las dificultades comunes que encuentran.

En el ámbito sanitario, la falta de atención sobre los aspectos más psicológicos que físicos se ve claramente reflejada si se hace una revisión de las publicaciones sobre las intervenciones llevadas a cabo con los afectados; en este sentido, predominan los estudios que se centran en aspectos genéticos o puramente descriptivos, no hallándose trabajos que aborden la intervención psicosocial dirigida a mejorar la calidad de vida de los afectados y de sus familiares.

El síndrome de Wolfram es una enfermedad multisistémica, la cual necesita de un equipo multidisciplinario, coordinado por el médico de atención primaria. Ante

un paciente con este síndrome, su médico de familia debe conocer las distintas entidades que lo conforman y hacer las derivaciones oportunas a los especialistas correspondientes, anticipándose a la aparición de las manifestaciones clínicas y, así, enlentecer la progresión del síndrome, como sería el caso de las alteraciones nefrourológicas.

Al hacer una valoración de los resultados en la encuesta CCV, las mujeres dan las puntuaciones más bajas, en cuanto a satisfacción general, que se ven compensadas con las respuestas satisfactorias de los varones. Esta escala recoge los ítem relativos al trabajo (ítem 1, 2, 4). Las mujeres que no se sienten fracasadas son las que realizan una actividad laboral remunerada. Para la mayoría de los padres el trabajo supone una vía de realización y de evasión de los problemas domésticos.

En las familias con un afectado por el síndrome de Wolfram, al igual que en las que albergan en su seno otro tipo de enfermedades crónicas, esta situación de estrés ayuda en general a que el vínculo familiar sea más fuerte.

Los familiares del 74% de los pacientes (n = 20) indicaron que la convivencia familiar es bastante buena o muy buena (ítem 20). Sin embargo, se identificó un pequeño grupo de familiares para los que la enfermedad ha sido motivo de conflicto entre los padres y un generador de tensiones en el núcleo familiar.

Anexo 1. Cuestionario de Calidad de Vida CCV (Ruiz y Baca, 1993)

| A continuación se presentan una serie de preguntas que hacen referencia a diversos aspectos relacionados con la vida cotidiana. En cada pregunta rodee con un círculo aquel número que refleje mejor su situación en este momento. (1: Nada, 2: Poco, 3: Algo, 4: Bastante, 5: Mucho). | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. ¿Disfruta usted con el trabajo/estudio que realiza? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. ¿Está usted contento con la manera en que realiza su trabajo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. ¿Le deja el trabajo suficiente tiempo libre para otras cosas que desea hacer? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. ¿Está usted contento con su ambiente de trabajo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. ¿Le impiden los problemas o preocupaciones del trabajo disfrutar de su tiempo libre? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. ¿Termina usted su jornada laboral tan cansado que sólo le apetece descansar? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. ¿El trabajo que usted hace le provoca un permanente estado de tensión? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. ¿Le desborda en su actualidad el trabajo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. ¿Se siente usted con buena salud? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. ¿Se siente usted con la suficiente energía para hacer su vida diaria? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. ¿Se siente fracasado? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. ¿Se siente usted inquieto o angustiado? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. ¿Tiene usted preocupaciones que le impiden o dificultan descansar o dormir? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. ¿Tiene usted insomnio o dificultades importantes para conciliar el sueño? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. ¿Se siente usted cansado la mayor parte del día? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. ¿Está usted satisfecho con su estado actual de salud? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. ¿Cree usted que va alcanzando lo que se propone en la vida? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. ¿Cree usted que la vida le va dando lo que espera? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. ¿Se siente capaz de conseguir la mayoría de las cosas que desea? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. ¿Mantiene usted relaciones satisfactorias con las personas con las que convive? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. ¿Siente usted que le quieren las personas que le importan? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. ¿Tiene usted buenas relaciones con su familia? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 23. ¿Tiene usted amigos con los que contar en caso necesario? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 24. ¿Cree usted que tiene a quien recurrir cuando necesita compañía o el apoyo de alguien? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 25. ¿Desearía usted tener relaciones sexuales más satisfactorias o, si no tiene relaciones, le gustaría tenerlas? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 26. ¿Tiene usted con quién compartir su tiempo libre y sus aficiones? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 27. ¿Está usted satisfecho con los amigos que tiene? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 28. ¿Le satisface la vida social que hace? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 29. ¿Tiene usted tiempo suficiente para relajarse y distraerse cada día? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 30. ¿Tiene usted posibilidades de desarrollar sus aficiones (tiempo, dinero, etc.)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 31. ¿Considera usted agradable la vida que tiene? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 32. ¿Considera usted interesante la vida que lleva? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 33. ¿Está usted satisfecho con la vida que hace? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 34. ¿Está usted satisfecho con el dinero de que dispone? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 35. ¿Está usted satisfecho con su forma de ser? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| (Sólo contestar personas con pareja) | | | | | |
| 36. ¿Está usted satisfecho con su pareja? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 37. ¿Le atrae físicamente su pareja? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 38. ¿Le satisface su pareja sus deseos y necesidades sexuales? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 39. ¿Está usted satisfecho con la familia que tiene (pareja y/o hijos)? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Aunque hay casos en los que la aparición del síndrome de Wolfram deterioró la relación conyugal, como les ocurre a algunas parejas con un hijo con fibrosis quística,¹⁹ en la mayoría de las parejas aparece una repuesta de afianzamiento de su alianza ante la adversidad de la enfermedad.

Los familiares del 52% (n = 14) indican que cuentan con bastantes/muchos amigos a los que recurrir en casos de necesidad (ítem 23), y el 59% refiere que en casos de necesitar compañía cuentan con alguien (ítem 24). Estos amigos suelen ser miembros de la familia de segundo o tercer grado.

En relación con su vida social (ítem 28) el 59% (n = 16) está bastante satisfecho o muy satisfecho. Es interesante destacar que es habitual que los varones den una valoración muy positiva respecto de sus relaciones sociales, mientras que sus respectivas esposas dan una valoración negativa. En el caso de las mujeres que dan una valoración positiva la respuesta de sus maridos es coincidente.

Si se evalúan las relaciones en el seno de la pareja, los familiares del 74% de los afectados (n = 20) están bastante satisfechos/muy satisfechos con su pareja (ítem 36) y los familiares del 74% (n = 20) se sienten bastante atraídos/muy atraídos por ella (ítem 37).

Los familiares del 78% (n = 21) están bastante satisfechos/muy satisfechos con la familia que poseen (ítem 39), lo cual indica que ante las dificultades que supone tener un miembro afectado por una patología de esta gravedad, las familias tienen sus propios recursos y tienden a equilibrarse.

Del análisis estadístico de los resultados se deduce que las familias de los afectados por el síndrome de Wolfram experimentan un grado de bienestar físico/psíquico similar al manifestado por la población general de referencia.

El 59% (n = 16) consideran que su salud (ítem 9) es bastante buena/muy buena. En este grupo de familiares que dan puntuaciones tan altas se encuentran, por ejemplo, los hermanos no afectados por el síndrome.

Si se valora de manera global la salud (ítem 16), el 67% (n = 18) considera estar bastante satisfecho o muy satisfecho con su salud, aunque para estas familias el punto de referencia de lo que es mala salud es la que padece su familiar enfermo, por tanto, no tienen el mismo concepto subjetivo de salud que la población general.

El 59% (n = 16) se encuentra bastante inquietos/muy inquietos/angustiados (ítem 12) por lo que pueda acontecer, y un 19% (n = 5) indican que aunque no tienen una sensación de angustia constante sí se encuentran algo angustiados. Merece la pena mencionar el hecho de que ante esta pregunta los hermanos de los afectados que

participaron en el estudio indicaron que estaban angustiados por la enfermedad de su hermano.

Se pudo apreciar que existe una mayor maduración, un entendimiento mayor de las situaciones de desigualdad y una mayor sensibilidad hacia los prejuicios por parte de los hermanos de enfermos con síndrome de Wolfram que en el caso de personas con hermanos saludables.

Este hecho también ha sido comprobado en los hermanos de personas afectadas por fibrosis quística.¹⁹

Respecto de si el trabajo deja el suficiente tiempo libre para disfrutar y distraerse (ítem 3), son 3 madres las que indican que no disponen de tiempo alguno para relajarse. De esta forma, del 33% (n = 9) de familiares que indican no tener nada o poco tiempo libre, 6 de ellos son mujeres, 2

son hombres y uno es el esposo de una afectada. Parece por tanto evidente que al ser la mujer la que suele ocuparse de las tareas domésticas diarias, si además se encarga del cuidado principal del afectado, en muchas ocasiones se ve desbordada por la carga de trabajo a la que está sometida.

Conclusión

Aunque no existen diferencias estadísticas significativas con el grupo de control (población general en España), se encuentran algunos aspectos en los que la calidad de vida de los familiares de enfermos de DIDMOAD sí se ve afectada. Estas diferencias resultan relevantes de cara a la intervención clínica con estos pacientes y sus familiares.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Barret TG, Bunday SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes; UK Nationwide Study of Wolfram's (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 346:1458-1463. 1995.
2. Smith CJ, Crock PA, King BR, Meldrum CJ, Scott RJ. Phenotype-genotype correlations in a series of Wolfram's syndrome families. *Diabetes Care* 27(8):2003-2009, 2004.
3. Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J Mol Med* 82(8):510-529, 2004.
4. Hoffmann S, Philbrook C, Gerbitz KD, Bauer MF. Wolfram's syndrome: structural and functional analyses of mutant and wild-type wolframin, the WFS1 gene product. *Hum Mol Genet* 12(16):2003-2012, 2003.
5. Kinsley BT, Swify M, Dumont Rh, Swift RG. Morbidity and mortality in Wolfram's syndrome. *Diabetes Care* 18(12):1566-1570, 1995.
6. INE. ¿Cuántos somos en casa? Cifras Ine. www.ine.es/revistas/cifraine/0604.pdf. Última actualización: 6/2004.
7. García Luna PP, Villechenous E, Leal Cerro A, Duran S, Jorge S, Wichmann I, Núñez Roldán A, Astorga R. Contrasting features of insulin dependent DM associated with neuroectodermal defects and classical insulin dependent DM. *Acta Paediatr Scand* 77(3):413-418, 1988.
8. Bernabeu Morón I, Cámara Gómez R, Araujo Ayala R, Diéz Alvarez S, Estrada García J, Lucas Morente T, Barcelo Lucerga B. Descripción del síndrome de Wolfram (DIDMOAD) a partir de un nuevo caso. *Rev Clin Esp* 184(8):418-420, 1989.
9. Pereira García FM, Castro D, Morcillo L. Alteraciones urológicas en el síndrome de Wolfram. Estudio de dos casos en una misma familia. *Urocinámica Aplicada* 1:20-23, 1989.
10. González Sarmiento E, Ergueta Martín P, Sáez Fernández A, Marañón Cabello A. Un caso de síndrome de DIDMOAD con afectación urológica. *An Med Interna* 8(3):135-136, 1991.
11. Leiva Santana C, Carro Martínez A, Monge Argiles A, Palao Sánchez A. Neurologic manifestations in Wolfram's syndrome. *Rev Neurol* 149(1):26-29, 1993.
12. Barrientos A, Casademont J, Saiz A, Cardellach F, Volpini V, Solans A, Tolosa E, Urbano Márquez A, Estivill X, Nunes V. Autosomal recessive Wolfram's syndrome associated with an 8.5-kb mtDNA single deletion. *Am J Hum Genet* 58(5):963-970, 1996.
13. Fernández Rodríguez A, Gómez Balaguer M, Santololaya García JI, Canto Faubel E, Carbonell Ferrer JM, Polo Peris A. Uro-andrologic alteracions in Wolfram's syndrome. *Arch Esp Urol* 44(7):871-873, 1991.
14. Sarria A, Regio A, Garagorri JM, Palomar T, González I, Bueno M. Wolfram's syndrome or DIDMOAD syndrome. *Arch Fr Pediatr* 40(10):795-797, 1983.
15. Monllor Gisbert J, Tano Pino F, Rodríguez Arteaga P, Galbis Palau F. Urologic manifestations in Wolfram's syndrome. *Actas Urol Esp* 20(5):474-477, 1996.
16. Hernández Mijares A, Morillas C, Lluch, Martínez Triguero MI, Muñoz ML, Gómez M, Merino MA, Escudero M. Partial Wolfram's syndrome (DIDMOAD): two new patients in a family. *Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness. Diabetes Care* 22(8):1378-1379, 1999.
17. Durán García S, González MC, Hernández C, Torres A, Rivas M. Insulin-receptor interaction in DM-optic atrophy syndrome. 2nd International symposium on insulin receptors; Roma. Tipografía Ambrosini, p. 96, 1983.
18. Ruiz MA, Baca E. Design and validation of «Quality of life Questionnaire» («Cuestionario de calidad de vida», CCV): A generic health-related quality of life instrument. *European Journal of Psychological Assessment* 9(1):19-32, 1993.
19. La inserción social de las personas con fibrosis quística en los ámbitos: educativo, laboral, trasplante. *Federación Española Contra la Fibrosis Quística*, Valencia, 2001.

Protocolo de estudio del retraso mental de origen genético

Study protocol of genetic mental retardation



Irene Madrigal Bajo, Columnista Experta de SIIC
 Doctor en Biología, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Barcelona, España
Laia Rodríguez-Revenga Bodi, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, España
Montserrat Milà Recasens, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

Abstract

The study of the molecular basis of mental retardation is one of the most complex fields in human genetics due to its clinical and molecular heterogeneity. In fact, it is estimated that around 50% of the affected individuals remain undiagnosed. The aim of this work is to provide an updated view of recent methodologies developed to reach a molecular diagnosis of this condition. The first step is to evaluate the patient with a thorough clinical examination and to obtain data on personal and family background. Any suspected diagnosis of a known syndrome that involves mental retardation must be confirmed in the laboratory with the appropriate technique. In cases of mental retardation of unknown etiology, three tests must be conducted: karyotype, molecular study of the CGG expansion in the FMR1 gene and the study of subtelomeric regions. Until now, it has been difficult to go further but the recent emergence of new, more sensitive and high throughput technologies such as the MLPA or aCGH (molecular karyotype) is allowing the detection of new cryptic unbalanced rearrangements responsible for mental retardation.

Key words: mental retardation, genetic counselling, protocol of study



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

El retraso mental (RM) se define como una incapacidad en el desarrollo de las habilidades cognitivas y en la adquisición de un nivel de inteligencia que sería el apropiado para un determinado grupo de edad. En la población general la incidencia del RM está estimada entre un 1%-3%.¹ A pesar del gran número de estudios que existen, más de un 50% de los casos tienen una etiología desconocida. Se sabe que alrededor de un 15% están causados por factores ambientales tales como la malnutrición durante el embarazo, infecciones, asfixia neonatal o el síndrome alcohólico fetal, mientras que un 30% de los casos son de origen genético². Este último grupo engloba las anomalías cromosómicas, los reordenamientos crípticos, los factores monogénicos y los multifactoriales. El estudio del RM de origen genético es uno de los campos más complejos en genética humana, debido a que presenta una

Resumen

El estudio del retraso mental de origen genético es uno de los campos más complejos en genética humana debido a que presenta una heterogeneidad muy elevada, con una gran complejidad de las bases genéticas y factores ambientales que influyen sobre éstas. En estos momentos, casi la mitad de los casos de retraso mental de origen genético quedan sin un diagnóstico. El objetivo de este trabajo es aportar una visión actualizada de las recientes metodologías desarrolladas para alcanzar un diagnóstico molecular de retraso mental de origen genético para poder dar asesoramiento genético y ofrecer un diagnóstico prenatal. El primer paso es la evaluación del paciente con una exploración clínica minuciosa y la obtención de datos sobre antecedentes personales y familiares. Cuando exista una sospecha diagnóstica de un síndrome clínico reconocible que cursa con retraso mental, ésta deberá ser confirmada en el laboratorio con la técnica correspondiente. Ante casos de retraso mental en los que no existe sospecha clínica para ningún síndrome determinado se realizarán tres pruebas de forma rutinaria: cariotipo, estudio molecular de la expansión CGG del gen FMR1 y estudio de las regiones subteloméricas. Hasta hace poco era difícil avanzar más, pero la reciente aparición de nuevas tecnologías de alto rendimiento cada vez más sensibles y con mayor capacidad de análisis como el MLPA o el aCGH (*cariotipo molecular*) está permitiendo la detección de nuevos reordenamientos crípticos desequilibrados responsables de retraso mental.

Palabras clave: retraso mental, asesoramiento genético, protocolo de estudio

elevada heterogeneidad genética. Si introducimos el término RM en la base de datos OMIM (www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) nos proporciona más de mil entradas, motivo por el cual existe un escaso número de individuos con la misma etiología no sólo por la gran complejidad de las bases genéticas, sino también por las distintas causas ambientales que influyen sobre éstas.

Podemos considerar dos categorías de RM hereditario: el RM sindrómico, que tiene lugar con penetrancia y expresividad variables como característica fenotípica de numerosos síndromes hereditarios, y el RM no sindrómico, en el que el RM se presenta de forma aislada sin ninguna otra característica distintiva. Hasta ahora, la mayoría de las mutaciones identificadas en genes responsables de RM eran mutaciones no sinónimas y deleciones, posiblemente debido a la falta de técnicas lo suficientemente eficaces para la detección de otro tipo de reordenamientos. Diversos estudios ya han demostrado que los reordenamientos crípticos desequilibrados son una causa importante de RM, con una incidencia del 10%-20%.³⁻⁵ Entre las alteraciones más comunes encontramos los reordenamientos subteloméricos, responsables de 5%-10% de RM,⁶⁻⁸ o las deleciones submicroscópicas intersticiales, que dan lugar a síndromes microdelecionales o a síndromes de genes contiguos, o a ambos, como el síndrome de William-Beuren.⁹

Recepción: 2/9/2008 - Aprobación: 6/3/2009

Primera edición, www.siicsalud.com: 19/5/2009

Segunda edición, www.siicsalud.com, ampliada y corregida: 27/05/2010

Enviar correspondencia a: MMontserrat Milà Recasens, Hospital Clínic de Barcelona, 08036, Barcelona, España
mmila@clinic.ub.es

Patrocinio: Este trabajo ha sido financiado por el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII y la Fundación Ramón Areces (V-2006-FRARECES-O).

Recientemente se han desarrollado nuevas tecnologías que permiten la detección de este tipo de alteraciones y que deben ser incluidas en los protocolos de estudio del RM. En 2006, Milà y col. propusieron un protocolo de estudio de RM que permitiera alcanzar el mayor número de diagnósticos posibles y poder así dar asesoramiento genético y ofrecer un diagnóstico prenatal para futuras generaciones.¹⁰ El objetivo de este trabajo es proporcionar una actualización de las recientes metodologías disponibles para el diagnóstico molecular del RM.

Diagnóstico genético

El primer paso para el diagnóstico del RM es una exploración clínica minuciosa enfocada en la detección de anomalías mayores y menores y la obtención de datos sobre antecedentes personales y familiares. En función de los datos clínicos obtenidos, el protocolo de estudio dependerá de si existe sospecha diagnóstica clara de un síndrome

gle strand conformation polymorphism (SSCP), denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE), denaturing high performance liquid chromatography (DHPLC) o secuenciación directa de todo el gen.

En el caso de que la evaluación clínica no conduzca a un diagnóstico, el primer paso es realizar un cariotipo para descartar anomalías cromosómicas numéricas, estructurales o de ambos tipos, superiores a 5 Mb. Las cromosomopatías constituyen un porcentaje muy elevado de las causas de RM sindrómico (cerca de un 20%), mientras que en los casos de RM no sindrómico prácticamente no hay cromosomopatías detectables mediante citogenética convencional. Si el cariotipo no revela ninguna anomalía, el segundo paso es el estudio molecular de la expansión CGG del gen *FMR1*, responsable del síndrome X frágil (SFX). El estudio del SFX se realiza fundamentalmente debido a su elevada relación costo-beneficio ya que es responsable de un tercio de los varones con RM. Por último también se

realizará el estudio de regiones subteloméricas ya que 6%-10% de los RM son debidos a pequeñas pérdidas o ganancias de estas regiones.^{6,8} Si los resultados son negativos y nos encontramos ante un caso de RM familiar con una estructura adecuada, existe la posibilidad de realizar un estudio de ligamiento. En cuanto a los casos esporádicos, hasta hace relativamente poco tiempo de forma rutinaria no disponíamos de técnicas que permitieran profundizar más en el estudio de pacientes afectados de RM, ya que debido a su alto coste de tiempo y dinero, éstas estaban limitadas a proyectos de investigación. Actualmente, la aparición de nuevas tecnologías de alto rendimiento cada vez más sensibles y con mayor capacidad de análisis como la *multiplex ligation*

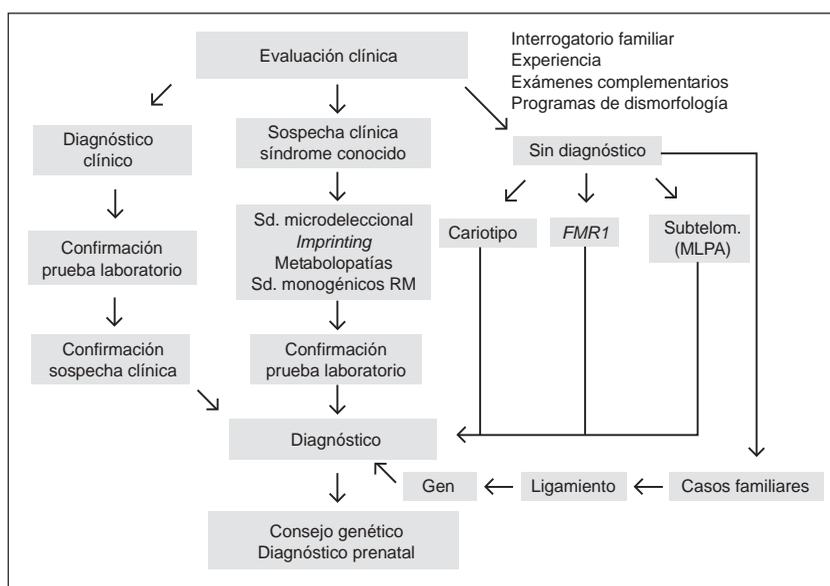


Figura 1. Protocolo de estudio del retraso mental de origen genético.

me que curse con RM o si por el contrario nos encontramos frente a un caso de RM inespecífico (Figura 1).

Ante la sospecha clínica de una condición sindrómica para la que se dispone de una prueba de laboratorio determinada, como una anomalía cromosómica, un síndrome microdeleccional o mutaciones en un gen conocido, se realizará un estudio dirigido que permitirá llegar a un diagnóstico molecular y confirmar la sospecha clínica inicial. En los casos en los que se sospecha un síndrome microdeleccional o un cromosoma marcador aplicaremos técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) con diferentes sondas: centroméricas, pintado cromosómico, específicas para *locus*, etc. Cuando se sospeche un síndrome que pueda estar causado por genes sometidos a *imprinting* deberemos realizar estudios mediante técnicas de biología molecular con enzimas sensibles a la metilación (que nos permitirá conocer qué genes están activos o inactivos) o estudios de disomía uniparental con marcadores microsatélites distribuidos a lo largo del cromosoma implicado. Por último, en los casos en que se sospeche un síndrome monogénico causado por mutaciones en un gen conocido, procederemos al estudio mutacional del gen correspondiente, como por ejemplo síndrome de Rett (gen *MECP2*), síndrome de Coffin-Lowry (*RSK2*), etc. Para ello se pueden emplear las diferentes técnicas de búsqueda de mutaciones de las que disponemos actualmente como *sin-*

*probe amplification (MLPA) o los arrays de CGH (aCGH) está permitiendo la detección de nuevos reordenamientos responsables de RM.*¹¹⁻¹³

Nuevas técnicas de estudio

Desde el descubrimiento de las bandas G en los años '70, el análisis del cariotipo ha sido la principal herramienta para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas en RM, tanto de aneuploidías totales o parciales como de reordenamientos (traslocaciones, microduplicaciones y microdeleciones). La citogenética convencional tiene una resolución de 6-10 Mb, por lo que la identificación de alteraciones submicroscópicas requiere técnicas más sensibles. En una primera etapa, técnicas de citogenética molecular como la CGH y la FISH permitieron dar un paso hacia delante en el conocimiento de la etiología del RM de base genética. Sin embargo éstos no resultan adecuados para realizar cribados de rutina, ya que son muy laboriosos y son pocos los *loci* que se pueden estudiar en un solo experimento. Otra estrategia ampliamente utilizada para la identificación de mutaciones responsables de RM es la realización de cribado de poblaciones de pacientes afectados de RM mediante el estudio molecular de genes responsables de esta patología; sin embargo estos cribados, que se basan en la realización de estudios por SSCP, DGGE o DHPLC y posterior secuenciación de los fragmen-

tos con migraciones anómalas, dan un resultado positivo sólo en 1% de los pacientes, en el mejor de los casos. Dos tecnologías que han mejorado significativamente el diagnóstico del RM de origen genético son la MLPA y los aCGH.

Técnica de MLPA

La técnica de MLPA se ha convertido en una valiosa herramienta para la detección de reordenamientos crípticos. Esta técnica se basa en la detección simultánea del número de copias de una secuencia diana mediante la hibridación genómica del ADN con una mezcla de sondas específicas.¹⁴ La MLPA es una tecnología accesible a cualquier laboratorio de biología molecular que disponga de una PCR y tenga acceso a un analizador de fragmentos o secuenciador. Actualmente se dispone de kits comerciales para descartar reordenamientos en las regiones subteloméricas y los principales síndromes microdelecionales. El gran número de estudios surgidos en los últimos años pone de manifiesto la eficiencia de esta tecnología para el análisis a gran escala de desequilibrios en pacientes con RM inespecífico, especialmente en las regiones subteloméricas y genes candidatos que mapean en el cromosoma X.¹⁵⁻¹⁸ En el campo del RM ligado al cromosoma X el MLPA se ha convertido en una técnica eficaz para la detección de reordenamientos crípticos en este cromosoma, con una tasa de detección de este tipo de reordenamientos del 6%,¹⁹ sólo algo inferior a la obtenida mediante aCGH.¹³

Aunque el MLPA no detecta reordenamientos equilibrados ni alteraciones en aquellas regiones para las cuales no se han diseñado sondas, esta técnica resulta especialmente útil para el diagnóstico de portadores de deleciones o duplicaciones, ya que hasta ahora este tipo de alteraciones requerían otras tecnologías más costosas como la FISH o la CGH. Por otro lado, el diseño de sondas de MLPA específicas para *locus* es relativamente sencillo, por lo que es posible diseñar estudios para la detección de ganancias o pérdidas de cualquier región cromosómica, lo que resulta especialmente útil tanto para la detección de portadoras como para la confirmación de resultados de aCGH (Figura 2).

Tecnología de micromatrices

En la década de los '90 la CGH se convirtió en una de las técnicas más empleadas para la detección de cambios en el número de copias de ADN a lo largo de todo el genoma. Inicialmente su utilización supuso una enorme ventaja frente a las técnicas de citogenética convencional, sin embargo pronto quedó limitada por su bajo poder de resolución, similar al de la citogenética de alta resolución (5 Mb-10 Mb). La aparición de los aCGH, con un mayor poder de resolución, ha permitido la detección de reordenamientos crípticos desequilibrados a lo largo de todo el genoma. El aCGH es una técnica que combina la tecnología de los *microarrays* con la CGH, en la que la hibridación se realiza sobre secuencias de ADN conocidas fijadas en un soporte sólido, generalmente de cristal. En función del tipo de material que se fija en el soporte, disponemos de diferentes tipos de aCGH, como los *arrays* de BAC o los *arrays* de oligonucleótidos. Comparado con el cariotipo convencional, el aCGH proporciona una mayor resolución y permite delimitar las alteraciones detectadas en una secuencia genómica conocida. Su resolución está determinada por el tamaño y la densidad de secuencias fijadas en el soporte. Los *arrays tiling path* aportan una cobertura total de la región a estudiar. Esta tecnología permite además un diseño diferente para cada experimento, por lo que muchos

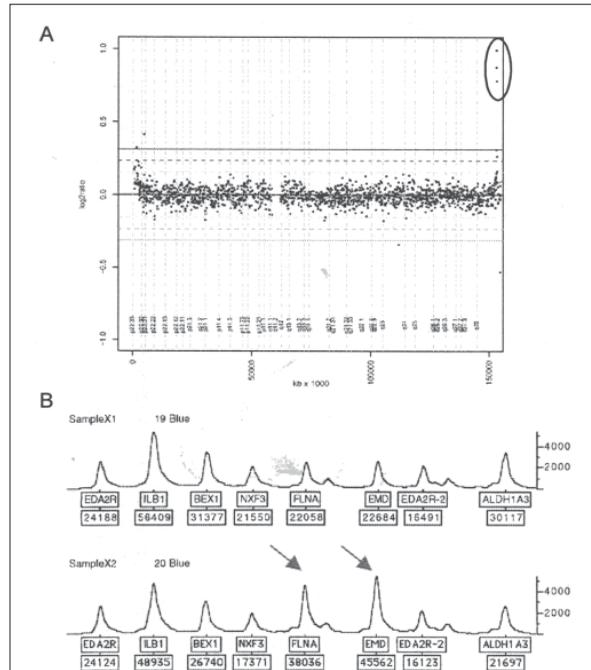


Figura 2. A. Resultados del aCGH específico del cromosoma X en un paciente portador de una duplicación en Xq28. En el interior del círculo se muestran los clones con *ratios* superiores a 0,2, valor a partir del cual se considera amplificación. B. Electroferograma de un MLPA diseñado específicamente para confirmar los resultados del aCGH del cromosoma X. Se puede observar que las sondas que mapean en la región Xq28 (señaladas con flechas) se encuentran amplificadas en el paciente (segunda fila) con respecto a la muestra control (primera fila).

laboratorios realizan estudios con aCGH de regiones genómicas seleccionadas. Cuando el *array* ofrece una cobertura parcial o total de todos los cromosomas, permite obtener un "cariotipo molecular". En el campo del RM es común el uso de *arrays* diseñados específicamente para la detección de síndromes microdelecionales o microduplicacionales conocidos²⁰⁻²² y la detección de reordenamientos subteloméricos,²³ tanto a nivel prenatal como posnatal.

En un estudio reciente, nuestro grupo diseñó y construyó un *tiling path array* del cromosoma X para poner de manifiesto reordenamientos crípticos en pacientes con RM ligado al cromosoma X, lo que permitió detectar desequilibrios clínicamente relevantes en 11.5% de los pacientes estudiados,¹³ e identificar nuevos reordenamientos responsables de RM.^{24,25} La aplicación de los aCGH posibilita además la caracterización de síndromes microduplicacionales/microdelecionales conocidos, gracias a lo cual podemos delimitar de forma precisa la región implicada y establecer una correlación fenotipo/genotipo. En 2007, Rodríguez-Revenga y col. presentaron la caracterización molecular de una deleción del locus *NDP* mediante aCGH en un paciente afectado de enfermedad de Norrie que presentaba epilepsia mioclónica juvenil, característica clínica no informada en pacientes con este síndrome. El aCGH mostró una deleción de aproximadamente 1 Mb en Xp11.3, que afectaba los genes *NDP*, *MAOA*, *MAOB* y *EFHC2*.²⁶ Las mutaciones en el gen *EFHC2* se han relacionado recientemente con la epilepsia mioclónica,²⁷ por lo que pudimos concluir que este gen era el responsable directo de la epilepsia que mostraba el paciente. La caracterización precisa de este tipo de deleciones es de importancia clínica no sólo para el asesoramiento genético, especialmente en mujeres portadoras, sino también para el establecimiento temprano de un tratamiento.

Otro tipo de *microarrays* que se están implementando en los protocolos de estudio del RM son los SNP. Los SNP

arrays permiten tanto la identificación de variaciones en el número de copia (microdeleciones y microduplicaciones) como la detección de disomías uniparentales. La desregulación de genes o regiones sometidos a *imprinting* es responsable de varios trastornos asociados a RM, del desarrollo o de ambos; síndromes tales como los de Prader-Willi, de Angelman, de Beckwith-Wiedemann o de Silver-Russell.²⁸

La aplicación de estas nuevas tecnologías en diferentes campos de la genética ha conducido al descubrimiento de las variaciones en número de copia (CNV). Las CNV son cambios numéricos submicroscópicos de fragmentos de ADN que varían en tamaño desde 1 kb a varias Mb.^{29,30} Estos cambios, detectados en la población general, incluyen deleciones, inserciones y duplicaciones y representan una de las principales fuentes de variación genómica, con cerca de 1 500 regiones variables descritas, abarcando aproximadamente el 12% del genoma y miles de genes.³¹ Es preciso, por lo tanto, tener en cuenta toda esta información para interpretar los resultados obtenidos con los *microarrays*, para poder discriminar qué reordenamientos pueden estar implicados en la patología del RM y qué reordenamientos son simplemente cambios "benignos" sin implicación clínica alguna.³² Si nos remitimos a los resultados obtenidos en nuestro estudio, aproximadamente

el 76% de las CNV detectadas en el cromosoma X corresponden a estas CNV "benignas" que aparentemente confieren leves o ninguna consecuencia fenotípica.¹³

El uso de *microarrays* de resolución cada vez mayor, está aumentando las tasas de detección de desequilibrios cromosómicos en pacientes con RM o anomalías congénitas.^{5,33} Además del diagnóstico de pacientes sin anomalías cromosómicas visibles, los *microarrays* pueden ser de gran utilidad para desenmascarar desequilibrios submicroscópicos en pacientes con desequilibrios cromosómicos visibles. En particular, traslocaciones aparentemente equilibradas en pacientes que presentan un fenotipo anómalo pueden enmascarar deleciones tanto en los puntos de rotura como en otros puntos del genoma.^{34,35}

Tanto los aCGH como los SNP arrays parecen estar ya preparados para su introducción en las pruebas de rutina, aunque ahora el desafío principal reside en la correcta interpretación clínica de las CNV detectadas mediante estas tecnologías y en el abaratamiento de costos para que sea accesible a todos los laboratorios de diagnóstico. En general, esta limitación puede ser en parte superada gracias al diseño de *microarrays* específicos que permitan estudiar sólo aquellas regiones del genoma que nos interesan, disminuyendo de esta forma los costos y facilitando la interpretación de los resultados.^{36,37}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Leonard H, Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8:117-34, 2002.
- Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2:669-80, 2001.
- Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L y col. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet* 41:241-8, 2004.
- Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M, Anderlid BM, Nordenskjöld M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). *J Med Genet* 42:699-705, 2005.
- Friedman JM, Baross A, Delaney AD y col. Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *Am J Hum Genet* 79:500-13, 2006.
- Flint J, Wilkie AO, Buckle VJ, Winter RM, Holland AJ, Mc Dermid HE. The detection of subtelomeric chromosomal rearrangements in idiopathic mental retardation. *Nat Genet* 9:132-40, 1995.
- De Vries BB, Van den Ouweland AM, Mohkamsing S, Duivenvoorden HJ, Mol E, Gelsema K y col. Screening and diagnosis for the fragile X syndrome among the mentally retarded: an epidemiological and psychological survey. Collaborative Fragile X Study Group. *Am J Hum Genet* 61:660-7, 1997.
- Rodríguez-Revenga L, Badenas C, Sánchez A y col. Cryptic chromosomal rearrangement screening in 30 patients with mental retardation and dysmorphic features. *Clin Genet* 65:17-23, 2004.
- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D y col. Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 5:11-6, 1993.
- Milà-Racassens M, Rodríguez-Revenga Bodi L, Madrigal-Bajo I. Diagnosis of genetic mental retardation. Protocol of study. *Rev Neurol* 42(Suppl.1):S103-7, 2006.
- Bauters M, Van Esch H, Marynen P, Froyen G. X chromosome array-CGH for the identification of novel X-linked mental retardation genes. *Eur J Med Genet* 48:263-75, 2005.
- Lugtenberg D, De Brouwer AP, Kleefstra y col. Chromosomal copy number changes in patients with non-syndromic X linked mental retardation detected by array CGH. *J Med Genet* 43:362-70, 2006.
- Madrigal I, Rodríguez-Revenga L, Armengol y col. X-chromosome tiling path array detection of copy number variants in patients with chromosome X-linked mental retardation. *BMC Genomics* 8:443, 2007.
- Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 30:e57, 2002.
- Koolen DA, Nillesen WM, Versteeg MH, Merk GF, Knoers NV, Kets M, y col. Screening for subtelomeric rearrangements in 210 patients with unexplained mental retardation using multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA). *J Med Genet* 41:892-9, 2004.
- Ravn K, Nielsen JB, Skjeldal OH, Kerr A, Hulten M, Schwartz M. Large genomic rearrangements in MECP2. *Hum Mutat* 25:324, 2005.
- Rooms L, Reyniers E, Kooy RF. Subtelomeric rearrangements in the mentally retarded: a comparison of detection methods. *Hum Mutat* 25:513-24, 2005.
- Monfort S, Orellana C, Oltra S, Rosello M, Guitart M, Martínez F. Evaluation of MLPA for the detection of cryptic subtelomeric rearrangements. *J Lab Clin Med* 147:295-300, 2006.
- Madrigal I, Rodríguez-Revenga L, Badenas C y col. MLPA as first screening method for the detection of microduplications and microdeletions in patients with X-linked mental retardation. *Genet Med* 9:117-22, 2007.
- Klein OD, Cotter PD, Albertson et al. Prader-Willi syndrome resulting from an unbalanced translocation: characterization by array comparative genomic hybridization. *Clin Genet* 65:477-82, 2004.
- Locke DP, Sharp AJ, McCarroll SA y col. Linkage disequilibrium and heritability of copy-number polymorphisms within duplicated regions of the human genome. *Am J Hum Genet* 79:275-90, 2006.
- Shaw CJ, Shaw CA, Yu W y col. Comparative genomic hybridisation using a proximal 17p BAC/PAC array detects rearrangements responsible for four genomic disorders. *J Med Genet* 41:113-9, 2004.
- Veltman JA, Schoenmakers EF, Eussen BH y col. High-throughput analysis of subtelomeric chromosome rearrangements by use of array-based comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet* 70:1269-76, 2002.
- Arranz JA, Madrigal I, Riudor E, Armengol L, Milà M. Complete deletion of ornithine transcarbamylase gene confirmed by CGH array of X chromosome. *J Inher Metab Dis* 30:813, 2007.
- Madrigal I, Rodríguez-Revenga L, Badenas C, Sánchez A, Milà M. Deletion of the OPHN1 gene detected by aCGH. *J Intellect Disabil Res* 52:190-4, 2008.
- Rodríguez-Revenga L, Madrigal I, Alkhalidi LS y col. Contiguous deletion of the NDP, MAOA, MAOB, and EFHC2 genes in a patient with Norrie disease, severe psychomotor retardation and myoclonic epilepsy. *Am J Med Genet A* 143:916-20, 2007.
- Gu W, Sander T, Heils A, Lenzen KP, Steinlein OK. A new EF-hand containing gene EFHC2 on Xp11.4: tentative evidence for association with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 66:91-8, 2005.
- Schulz R, Menhenniott TR, Woodfine K, Wood AJ, Choi JD, Oakey RJ. Chromosome-wide identification of novel imprinted genes using microarrays and uniparental disomies. *Nucleic Acids Res* 34:e88, 2006.

Con el fin de iniciar el programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) en los países americanos del Pacífico sur, directivos de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica y de la Fundación SIIC visitaron durante cuatro meses el noroeste de la Argentina, norte de Chile, Ecuador y Perú. El circuito de trabajo se inició en la ciudad de Buenos Aires el 16 de mayo para concluir el 7 de septiembre de 2009 en la ciudad de San Miguel de Tucumán, donde en un emotivo acto público la Universidad Nacional de Tucumán, presidida por su rector, brindó a los viajeros una calurosa bienvenida. El recorrido por América del Sur comprendió 22 000 kilómetros de toda clase de caminos costeros, montañosos y selváticos.

A través de sus representaciones diplomáticas, las cancillerías de los cuatro países ofrecieron un eficiente respaldo para la presentación del programa ACisE ante las máximas autoridades de los gobiernos nacionales, regionales y provinciales, como también los encuentros con profesionales de la salud visitados durante el itinerario.



“EL SERUMS es un servicio a nuestro país”

El Dr. Marco Cáceres opina que *“para los médicos recibidos en las universidades nacionales [de la República del Perú] a los que prácticamente el Estado nos ha pagado nuestra educación, el Servicio Rural Urbano Marginal de Salud (SERUMS) es un servicio a nuestro país, una remuneración que nosotros le damos...”*.

Introducción a la entrevista al Dr. Marco Cáceres, Médico del Centro de Salud de Lari, Arequipa, Perú

El audio y la filmación de la entrevista completa están disponibles en www.siic.salud.com/acise_viaje/

Lari, Arequipa, Perú: En el Valle del Colca, situado en el extremo nororiental de la región de Arequipa, provincia de Caylloma, Perú, se encuentra el cañón del río Colca, el segundo desfiladero más profundo del mundo. Junto a las laderas que a la derecha bordean el cañón se destaca el pueblo de Lari, cuyos habitantes, descendientes de las etnias collagua y cabana, continúan con los mismos procedimientos de cultivo y pastoreo que sus predecesores.

En el Centro de Salud del pueblo, el Dr. Marco Cáceres, de 26 años de edad, describe su experiencia como médico del Servicio Rural Urbano Marginal de Salud (SERUMS), programa oficial que brinda atención integral de salud a las comunidades que pueblan las zonas rurales y urbanomarginales de menor desarrollo del país.

Esta tarea que los jóvenes egresados realizan al concluir su carrera, si bien no es obligatoria, es imprescindible para quienes en el Perú posteriormente desean ejercer la medicina. Al respecto, el Dr. Cáceres opina que *“para los médicos recibidos en las universidades nacionales a los que prácticamente el Estado nos ha pagado nuestra educación, el SERUMS es un servicio a nuestro país, una remuneración que nosotros le damos”*, explica el joven doctor. Pero además,

trabajar en estas pequeñas poblaciones de “acuciante pobreza” requiere de una fuerza innata y una genuina voluntad de cambio y servicio a la comunidad, por eso *“los mejores de cada promoción, los que estuvieron en los primeros puestos, los más inteligentes, en definitiva los más capaces”, deberían realizar esta tarea, especialmente en áreas con este nivel de pobreza y casuística”*.

El pauperismo y el frío extremo que gobiernan el pequeño pueblo de Lari, de tan sólo 1 500 habitantes, propician la aparición de enfermedades respiratorias. *“Muchas de estas personas trabajan en la chacra con el ganado y hasta altas horas de la noche, con ropas superpuestas que no impiden que su piel se enfríe y con sandalias en los pies”*. A eso hay que añadirle el mal de la desnutrición como principal factor que predispone a la población a enfermarse. La dieta de estos pueblos se compone básicamente de arroz y papas. Las proteínas deberían obtenerlas de vegetales como la quinua o de la carne magra de alpaca o llama, pero tampoco logran consumirla en proporciones adecuadas, aunque utilizan el cuero y la lana de estos animales para el comercio, que centraliza Chivay, población cabecera situada a unos 27 km al este de Lari, o en la ciudad de Arequipa, 160 km al suroeste.

La ventaja aparente de vivir en pueblos de altura y al abrigo de las grandes metrópolis es que no proliferan los “males urbanos” como la hipertensión o la diabetes, afirma el doctor Cáceres. La contrapartida es la vulnerabilidad que trae aparejada ese aislamiento cuando los miembros de la comunidad salen de su medio y se exponen al exterior.

Este aislamiento comporta dificultades de otro orden para los profesionales de la salud como el doctor Cáceres, que a diferencia de los médicos que optan por trabajar mano a mano con otros médicos en centros de Arequipa, *“no disponen de tiempo para leer o actualizarse”*, es más, añade en clave humorística: *“yo, personalmente, hasta ahora lo único que leo es mi vademécum, la historia clínica de mis pacientes y mi diccionario de quechua”*.

Lic. Patricia Sarabia, SIIC, mayo de 2009

Áreas promisorias de investigación en cáncer de cérvix avanzado

Promising research into advanced cervical cancer

(especial para SIIC © Derechos reservados)

“El cáncer de cuello uterino tiene alta incidencia y mortalidad entre las mujeres de bajo nivel socioeconómico sin acceso a los sistemas de salud ni a los programas de detección temprana de esta neoplasia.”



Entrevista exclusiva a
Krishnansu S. Tewari
Associate Professor, University of California, Irvine, Division of
Gynecologic Oncology; President, Orange County Obstetrics &
Gynecology Society, Orange, EE.UU.

SIIC: ¿Cómo se puede fortalecer la prevención del cáncer de cérvix?

KT: En la actualidad, en los países desarrollados, el cáncer de cérvix es una enfermedad de las mujeres de escasos recursos económicos que carecen de acceso a la atención médica. En los países en desarrollo, debido a que sus recursos son limitados, los programas de detección sistemática no se encuentran disponibles y como resultado de ello la pesquisa mediante la prueba de Papanicolaou no existe en el Tercer Mundo. Los esfuerzos para prevenir se pueden mejorar de la siguiente manera:

a) Educar acerca del papel del papilomavirus humano (HPV) y de la conducta sexual en la aparición del cáncer de cérvix.

b) Desarrollar programas de detección de una sola visita en áreas de bajos recursos mediante pruebas de ADN para serotipos de HPV de alto riesgo, tal como informaron recientemente investigadores que trabajan en la India.

c) Dar acceso a las vacunas recombinantes contra el HPV: la tetravalente, que protege contra los serotipos 6, 11, 16 y 18, y la bivalente, que actúa contra los serotipos 16 y 18.

¿Cuál es el tratamiento adecuado en los primeros estadios (I-IIA)?

Se trata preferentemente mediante cirugía en los estadios I-IB1 de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) y por cirugía radical seguida de la terapia adyuvante apropiada (de ser necesaria) o quimiorradiación primaria en los estadios FIGO IB2-IIA. La meta de la cirugía es erradicar el tumor primario con márgenes quirúrgicos de seguridad y realizar una minuciosa linfadenectomía pelviana o paraaórtica o de ambos tipos. Si el cirujano está preocupado con respecto a la posibilidad de lograr márgenes libres de invasión por la neoplasia (por ejemplo, en mujeres con obesidad mórbida con lesiones FIGO IB1 o un tumor primario de gran tamaño, como es el caso de IB2-IIA) puede elegir tratar a la paciente con quimiorradiación primaria. Otro escenario en el que se puede desistir de la cirugía en los primeros estadios del cáncer de cérvix es aquél en que las radiografías prequirúrgicas muestran numerosos ganglios linfáticos pelvianos y paraaórticos. El estado de los ganglios linfáticos no se incluye cuando se asigna un estadio de la FIGO.

¿A qué se debe la escasa respuesta a las drogas citotóxicas convencionales?

La escasa respuesta a las drogas citotóxicas convencionales, especialmente cuando es recurrente, obedece a múltiples factores. Muchos de los tumores presentan necrosis avascular en su parte central, en donde resulta difícil lograr niveles adecuados de las drogas. Por esta razón, estos tumores son por lo general quimiorresistentes. Además, si la enfermedad recurre dentro del área irradiada, la vasculitis inducida por la radiación también limita la

llegada de las drogas citotóxicas. Finalmente, debido al empleo de quimiorradiación basada en cisplatino para el tratamiento primario de la enfermedad localmente avanzada, en las recurrencias, muchos de estos tumores presentan resistencia al platino (que se utiliza con frecuencia en los regímenes de salvataje).

A su criterio, ¿cuáles son los factores que pueden considerarse predictivos en el cáncer de cérvix metastásico?

El sitio de recurrencia (dentro o fuera del área de irradiación) y la exposición previa al cisplatino son factores predictivos importantes. Además existen pruebas de que la edad, el estado general, la raza y el intervalo libre de tratamiento también son factores pronósticos.

La radioterapia más cisplatino se considera el tratamiento paliativo estándar para el cáncer avanzado y metastásico. Teniendo en cuenta la resistencia al cisplatino, ¿qué otros regímenes se investigaron y cuáles fueron los resultados?

Concretamente, para el cáncer de cérvix localmente avanzado el tratamiento recomendado consiste en quimiorradiación primaria basada en cisplatino (incluida braquiterapia de alta o baja tasa de dosis). En estudios aleatorizados la inclusión de quimioterapia mostró reducir la recurrencia en alrededor de un 50%. Actualmente el *Gynecologic Oncology Group* (GOG) estudia la eficacia y seguridad de agregar tirapazamina a la quimiorradiación basada en cisplatino para la enfermedad localmente avanzada en un ensayo prospectivo aleatorizado, el GOG 219. El GOG es el grupo cooperativo estadounidense que diseña y conduce las investigaciones clínicas con el auspicio del *National Cancer Institute*. Para la enfermedad recurrente no operable así como para el cáncer de cérvix metastásico y persistente, el tratamiento es en realidad paliativo y con frecuencia consiste en combinaciones de cisplatino más paclitaxel (evaluado en los protocolos fase III GOG 169 y 204), cisplatino más topotecán (GOG 179 y 204), o carboplatino más paclitaxel (actualmente investigado por el *Japanese Gynecologic Oncology Group* en un estudio de fase III).

De acuerdo con las normas del National Comprehensive Cancer Network hay datos indicativos similares para el uso de cisplatino más paclitaxel y cisplatino más topotecán. ¿Con qué criterio se utiliza uno u otro doblete?

En el protocolo GOG 169 antes mencionado, la tasa de respuesta a cisplatino más paclitaxel fue del 36% (en comparación con 19% para el cisplatino como único agente), y mientras que la mediana de la supervivencia libre de progresión resultó significativamente mejor para el doblete (4.8 meses vs. 2.8 meses), no hubo diferencias significati-

vas para la supervivencia global. En el GOG 179, la combinación de cisplatino más topotecán fue comparada con la monoterapia con cisplatino en un estudio de fase III aleatorizado y la combinación fue superior para la tasa de respuesta (27% vs. 13%), la mediana de la supervivencia libre de progresión (4.6 meses vs. 2.9 meses), y de la supervivencia global (9.4 meses vs. 6.5 meses). El GOG 179 fue la primera investigación que demostró una ventaja significativa en la supervivencia global para el régimen quimioterapéutico en esta población y condujo a la FDA estadounidense a aprobar la combinación de cisplatino más topotecán para el cáncer de cérvix metastásico. Cuando se compararon estos regímenes (con cisplatino más gemcitabina y cisplatino más vinorelbina) en el GOG 204, ninguna de estas ramas experimentales superó a la de referencia (cisplatino más paclitaxel).

Debido a la toxicidad renal del cisplatino, ¿cuál sería el tratamiento alternativo para una paciente con insuficiencia renal y cáncer de cérvix metastásico?

En esta situación en la cual la paciente presenta insuficiencia renal se debería intentar optimizar la función renal (por ejemplo, con stents ureterales, tubo de nefrostomía percutánea, etc.). Si esto no fuera posible se debería considerar la sustitución del cisplatino por carboplatino. Actualmente el *Japanese Gynecologic Oncology Group* tiene en elaboración un estudio comparativo de cisplatino más paclitaxel vs. carboplatino más paclitaxel en un ensayo aleatorizado de fase III.

El protocolo 204 incluyó mujeres con diagnóstico reciente de cáncer de cérvix metastásico y recurrente que fueron aleatorizadas y asignadas a cuatro ramas de tratamiento, con cisplatino más paclitaxel como rama de referencia. ¿Cuáles son los principales resultados?

Este fue un estudio muy importante y luego de la inclusión de 513 pacientes evaluables se presentó un informe programado interino al *Data Monitoring Committee*, que indicaba que era improbable que las ramas experimentales de la investigación clínica demostraran una mejoría en la supervivencia respecto de la rama de referencia. Basado en este análisis, el *Data Monitoring Committee* recomendó el cierre anticipado del ensayo. El análisis primario del protocolo 204 mostraba que no había una eficacia superior en ninguna de las ramas experimentales respecto del cisplatino más paclitaxel. Los *hazard ratio* para la supervivencia libre de progresión de las ramas experimentales en relación con cisplatino más paclitaxel fueron 1.35 (intervalo de confianza [IC], 0.97-1.90) para cisplatino más vinorelbina, 1.43 (1.02-2.01) para cisplatino más gemcitabina, y 1.28 (0.91-1.80) para cisplatino más topotecán. Las tasas de respuesta fueron del 25% (cisplatino más vinorelbina), 22% (cisplatino más gemcitabina), 23% (cisplatino más topotecán), y 29% (cisplatino más paclitaxel), respectivamente. Las ramas fueron comparables con respecto a la toxicidad.

Si el protocolo 204 no mostró diferencias entre las cuatro ramas, ¿cuáles serían los próximos pasos en el cáncer de cérvix metastásico?

Los próximos pasos son llevados adelante por el protocolo GOG 240 que fue diseñado para responder dos dudas. El interrogante respecto de la quimioterapia es si los agentes no relacionados con el platino pueden ser utilizados para superar la presunta resistencia a éste en pacientes con recurrencias que fueron originalmente tratadas con quimiorradiación basada en platino. La duda biológica es si con el agregado del agente antiangiogénico bevacizumab a la quimioterapia mejoran la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, con

una toxicidad manejable. Es razonable esperar que las pacientes tratadas con drogas citotóxicas no derivadas del platino o fármacos antiangiogénicos o ambos puedan experimentar una mejoría en la supervivencia libre de progresión en comparación con lo que se ha observado históricamente en esta población. Sin embargo, será motivo de una enorme preocupación el seguimiento de los eventos adversos en el protocolo GOG 204, debido a que esta población de pacientes está conformada predominantemente por enfermas previamente irradiadas, muchas de las cuales pueden presentar un tumor necrótico en la pelvis.

¿Es posible utilizar dobletes sin platino en el cáncer de cérvix avanzado, por ejemplo, topotecán más paclitaxel?

El doblete sin platino que consistía en topotecán más paclitaxel con apoyo de G-CSF fue estudiado en un ensayo de fase II por Tiersten y col. De 13 pacientes evaluables, 7 (54%) respondieron (una de manera completa, seis parcialmente; IC 95%: 29.2%-76.8%) y tres (23%) mantuvieron la enfermedad estable. La supervivencia libre de progresión y la supervivencia global fueron de 3.77 y 8.62 meses, respectivamente. La combinación de topotecán más paclitaxel fue en general bien tolerada en esta población que incluía pacientes que habían recibido radiación previamente. En la actualidad estudiamos la combinación de topotecán más paclitaxel en el GOG 240.

Si la angiogénesis tumoral es un factor pronóstico significativo, ¿qué papel desempeña el bevacizumab?

El GOG publicó recientemente su experiencia de fase II en donde utilizó bevacizumab en esta población (GOG 227 C). Se incluyeron 46 pacientes, de las cuales 38 (86.2%) habían recibido radiación junto con uno (n = 34) o dos (n = 12) regímenes citotóxicos previos por enfermedad recurrente. En dosis de 15 mg/kg por vía intravenosa cada 21 días, el bevacizumab fue bien tolerado. Once pacientes (23.9%) sobrevivieron libres de progresión por lo menos seis meses, y cinco enfermas (10.9%) tuvieron respuestas parciales. La mediana de duración de la respuesta fue de 6.21 meses (2.83 a 8.28 meses). Las medianas de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global fueron de 3.40 meses (IC 95%: 2.53-4.53 meses) y 7.29 meses (IC 95%: 6.11-10.41 meses), respectivamente. Estos resultados se compararon favorablemente con los estudios de fase II históricos del GOG en estas condiciones. Como resultado de estos hallazgos pensamos agregar bevacizumab a la terapia citotóxica en el GOG 240. Las cuatro ramas de este protocolo incluyen cisplatino más paclitaxel vs. topotecán más paclitaxel, ambos con bevacizumab o sin él. Esta investigación se inició en abril de 2009, fue diseñada mediante un modelo factorial 2x2 y requerirá un total de 450 pacientes para ser completada.

¿Cuál es el papel de la inmunoterapia (por ejemplo, la vacuna contra el HPV) en el cáncer de cérvix?

Las vacunas terapéuticas están diseñadas para tratar la enfermedad preexistente inducida por el HPV. Las vacunas potenciales se centran en E6 y E7, las oncoproteínas del HPV. Dado que ambas son necesarias para mantener el estado de las células neoplásicas inducidas por el HPV, son los objetivos primarios de la intervención terapéutica de las vacunas. Un estudio de fase I actualmente en curso emplea péptidos que contienen epitopes restringidos por HLA de linfocitos T citotóxicos 16 E7 con inmunogénesis comprobada en pacientes con cáncer de cérvix que expresan este haplotipo. Otra nueva vacuna terapéutica fue diseñada para tratar la infección por HPV 16 y fue estudiada en pacientes VIH positivos con el fin de determinar si podría inducir respuesta inmunitaria al HPV

en sujetos con inmunosupresión moderada. Treinta y cinco varones homosexuales VIH positivos fueron incorporados al estudio y asignados al azar a recibir placebo o la vacuna HPV-16 E6E7 más un adyuvante biológico. Los investigadores notaron que la vacuna era segura y bien tolerada en estos pacientes y producía una fuerte y persistente respuesta de anticuerpos y de inmunidad mediada por células T, a pesar de que los participantes del estudio tenían una deficiencia inmune considerable, como lo indicaban sus recuentos nadir de células T CD4(+). Las vacunas terapéuticas que existen en la actualidad contra las infecciones por el HPV y las enfermedades inducidas por este virus se muestran muy promisorias para futuros programas de tratamiento.

El pronóstico es bastante malo para las mujeres con cáncer metastásico o recurrente. En su opinión, ¿cuáles deberían ser los nuevos caminos de investigación más allá del cisplatino?

El futuro para las mujeres con cáncer de cérvix recurrente/metastásico incluirá terapia dirigida junto con tratamiento citotóxico no basado en platino. Además de bloquear la angiogénesis, es posible que otras vías de transducción de señales sean importantes en el caso del cáncer de cérvix (por ejemplo, el señalamiento Notch, EGFR, etc.). Las vacunas HPV terapéuticas y los virus oncolíticos podrían ofrecer algún beneficio para las mujeres con enfermedad metastásica. Todas estas nuevas terapias se encuentran actualmente en diferentes niveles de desarrollo y producción y son muy promisorias.

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de agosto de 2010, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.



Actualización de las normas sobre educación para el autocontrol de la diabetes

Martha M. Funnell, Columnista Experta de SIIC
Institución: Michigan Diabetes Research and Training Center, Ann Arbor, EE.UU.

La educación del paciente diabético es la piedra angular de la atención de calidad de la diabetes y se encuentra incluida en las normas de atención en todo el mundo. Hace más de 20 años que las normas nacionales sobre educación para el autocontrol de la diabetes están disponibles tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo. A partir de ese momento estas normas evolucionaron; esta evolución se basa en la información y en la práctica y orienta los esfuerzos de investigación a este campo dinámico y en constante crecimiento. En este artículo se ofrece información sobre las Normas Nacionales de Estados Unidos sobre Educación para el Autocontrol de la Diabetes 2007, se actualizan las experiencias en relación con la implementación de estas normas y se incluyen datos recientes de la bibliografía sobre la diabetes acerca de educación para el autocontrol y el respaldo continuo.



•info Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/175/389.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Eficacia de las drogas estimulantes y no estimulantes para el tratamiento de los adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad



Philip Hazell, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Sydney, Sydney, Australia

El objetivo del presente artículo es brindar una actualización de una revisión selectiva publicada con anterioridad sobre la farmacología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en adolescentes. Cerca de la mitad de los niños con TDAH que reciben tratamiento farmacológico presentarán la afección durante la adolescencia, con una intensidad suficiente para requerir la continuidad del tratamiento. Asimismo, una proporción más pequeña de los individuos con TDAH pueden requerir el inicio del tratamiento durante la adolescencia. Las demandas académicas y sociales de la adolescencia pueden exacerbar el deterioro causado por los trastornos atencionales. Además, en comparación con los niños, los adolescentes realizan más actividades que requieren el empleo de sus habilidades atencionales durante la tarde y la noche. Es probable que los fármacos estimulantes y no estimulantes sean tan efectivos para el tratamiento de los adolescentes como lo son para el tratamiento de los niños, siempre que el cumplimiento terapéutico sea satisfactorio. Los fármacos de acción prolongada son preferidos frente a los de acción inmediata, ya que ofrecen un control sintomático superior a lo largo del día. Debe considerarse que los patrones de comorbilidad con TDAH cambian desde la infancia hasta la adolescencia y pueden requerir la modificación de la estrategia terapéutica. La elección del momento de interrupción del tratamiento debería ser conjunta entre el médico y el paciente. La inclusión del paciente en la decisión de interrumpir el tratamiento, seguida por una reevaluación, puede ser útil para evitar una interrupción prematura.



•info Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/175/390.htm
Extensión aproximada: 13 páginas

Cómo combatir la resistencia a los antibióticos

Pablo Yagupsky, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

En los últimos años el papel de la comunidad como terreno propicio para los organismos resistentes a los antibióticos ha tenido un creciente reconocimiento. El mal uso de las drogas antimicrobianas para el tratamiento de las infecciones virales, las dosis insuficientes, la toma errática de los antibióticos, el uso de macrólidos de acción prolongada y de antibióticos de amplio espectro y la accesibilidad de antimicrobianos de venta libre son los principales impulsores del incremento de la resistencia. El problema se agrava aun más debido a la reducción de muchos programas de investigación y desarrollo de antibióticos por parte de la industria farmacéutica. Dado que se puede anticipar una escasez crítica de nuevas clases de antibióticos en el futuro cercano, es urgentemente necesario reducir en forma sustancial la tasa de consumo de antibióticos. La educación de los médicos y del público sobre el uso correcto de estas drogas, el desarrollo de métodos de laboratorio rápidos y confiables que permitan diferenciar una infección viral de una bacteriana en el lugar de atención médica, la vacunación amplia con los agentes patógenos frecuentes en pediatría y ofrecer incentivos a la industria farmacéutica para que desarrolle nuevas drogas son factores clave en la lucha contra este problema que amenaza la salud pública.



•info Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/175/391.htm
Extensión aproximada: 12 páginas



Debe darse mayor importancia a la educación nutricional durante el embarazo

Carmen Martínez Rincón, Columnista Experta de SIIC
Institución: Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Objetivo: Analizar las fuentes de información y el nivel de conocimiento que poseen, sobre alimentación en el embarazo, las mujeres en edad fértil, diferenciando entre mujeres con hijos o sin hijos y valorando la influencia que la edad y la profesión pueden producir. **Método:** Estudio poblacional, descriptivo y transversal con 117 mujeres en edad fértil, entre 18 y 50 años, residentes en el municipio de Leganés. **Resultados:** Sólo un 4.3% de las encuestadas conocía qué alimento era mejor fuente de hierro durante el embarazo y un 25.6% sabía que las espinacas constituyen una buena fuente de ácido fólico. Las mujeres con edades comprendidas entre 41-50 años poseen un mejor conocimiento de la composición de los alimentos (52.16% ± 29.7%), al igual que aquellas mujeres que desempeñan un trabajo que requiere título universitario (51.34% ± 35.79%). En cuanto a las pautas dietéticas a seguir durante esta etapa, el porcentaje de aciertos se encuentra alrededor del 50%. Una vez más, las mujeres de entre 41 y 50 años y las que desempeñan un trabajo que requiere titulación universitaria presentan mayores porcentajes de aciertos (50.90% ± 20.79% y 57.1% ± 16.9%, respectivamente). En cuanto al bloque sobre enfermedades, destaca que aquellas que son más propias y peligrosas durante el embarazo como la preeclampsia y la toxoplasmosis son poco conocidas, con un

nivel de aciertos que no supera a la mitad de la muestra (42.7% y 45.3%, respectivamente); por edades, el grupo de 41 a 50 años vuelve a ser el que posee el mayor porcentaje de aciertos, con $66.7\% \pm 13.10\%$. Las mujeres que poseen un trabajo que requiere título universitario acertaron en un proporción de $68.66\% \pm 15.44\%$. Con respecto a las fuentes de información nutricional, el profesional sanitario fue el más valorado, mientras que la televisión y la radio obtuvieron la peor puntuación. La influencia de los mitos alimentarios es mayoritariamente baja, el 82.1% presenta algún grado de desacuerdo, aunque un 12.8% de las encuestadas presenta una influencia alta, mostrándose de acuerdo con 5 o más de los mitos mencionados; las mujeres entre 18 y 25 años son las que presentaron una mayor influencia. **Conclusiones:** Los resultados muestran que el conocimiento sobre fuentes ricas en hierro y ácido fólico es escaso. Además existe una gran confusión en cuanto a las pautas dietéticas recomendadas durante la gestación. Las mujeres de mayor edad y aquellas que desempeñan un trabajo que requiere título universitario son las que poseen un mayor conocimiento tanto acerca de las fuentes nutricionales, como de pautas dietéticas y enfermedades asociadas al embarazo. La fuente de consulta nutricional más valorada es el profesional sanitario, seguida de Internet, la prensa escrita y el entorno familiar. La influencia de los mitos es mayoritariamente baja. No existen diferencias en cuanto a conocimientos sobre alimentación en el embarazo entre las mujeres que tienen hijos y aquellas que no son madres. En conclusión, se debería dar una mayor importancia a la educación nutricional de las mujeres y en especial de aquellas que se encuentren en período de gestación.



Info Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/175/392.htm

Extensión aproximada: 7 páginas



La conducta de retracción puede ser un signo de alarma en la lactancia

Antoine Guedeney, Columnista Experto de SIIC
Institución: Université Paris VII, Paris, Francia

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la prevalencia de la conducta de retracción relacional en lactantes de 10 a 18 meses que concurrían a centros de salud públicos en París e identificar los factores de riesgo para la conducta de retracción relacional. Se llevó adelante estudio transversal en lactantes de entre 14 y 18 meses en un centro de salud durante 2005. A cada niño se le realizó un examen completo de salud conducido por una enfermera pediátrica y un pediatra. La conducta de retracción fue definida como un puntaje de 5 o más en la escala ADBB. Los posibles factores de riesgo entre las diferentes variables examinadas fueron analizados mediante las pruebas de χ^2 cuadrado o exacta de Fisher. Se realizó luego un análisis de regresión logística múltiple. Fueron incluidos en el estudio 640 niños con una edad media de 16 meses. Trece por ciento ($n = 85$, IC 95% [10.4%- 15.6%]) de los niños tenían un puntaje de 5 o más en la escala ADBB; 8% ($n = 51$, IC 95% [6%-10%]) un puntaje mayor de 8. Los puntajes de la escala ADBB tienen un rango de 0 a 19. Al establecer el valor de corte por encima de los 5 puntos, en los exámenes médicos y psicológicos se halló una clara relación entre la conducta de retracción y la presencia de dificultades psicológicas (presente en 39% de los niños con retracción contra 14% de los niños con puntaje ADBB < 5, $p < 0.0001$), y entre retracción y retraso en el desarrollo (presente en el 12% en los niños con retracción contra 1.6% en los otros, $p < 0.0001$). Entre los lactantes con retracción y dificultades psicológicas, el 92% tenían trastornos del sueño. El 5.3% tenía dificultades relacionales y conductuales, y el 3% trastornos del desarrollo. La retracción

también se asoció significativamente con ser varón (66% de los niños con retracción eran varones vs. 51% de los niños sin retracción, $p < 0.01$), vivir en condiciones de alto riesgo, es decir niños que vivían en régimen de custodia conjunta o en familias de tenencia (6% de los niños con retracción vs. 1.5% de los otros, $p < 0.008$), ser adoptados (5% de los niños con retracción vs. 0.5% de los otros, $p < 0.0005$), ser gemelos (7% vs. 1.8%, $p < 0.01$). La mayoría de los bebés con retracción eran cuidados en su hogar (73% vs. 66% de los otros, $p < 0.03$). No se encontró una correlación significativa entre la conducta de retracción y la situación económica y social de la familia, país de nacimiento de los padres, sexo, orden de nacimiento, peso al nacer o nacimiento prematuro, o con alguna enfermedad médica en particular, excepto trastornos endocrinos o problemas de crecimiento. En el análisis multivariado, los factores independientes asociados significativamente con retracción fueron ser adoptado (OR = 12.1), ser gemelo (OR = 7.2), tener dificultades psicológicas (OR = 4.4), tener una situación familiar difícil (OR = 4.5) y ser varón (OR = 2.06). La proporción de niños con conducta de retracción medida con la escala ADBB, entre lactantes no derivados con edades entre 14 y 18 meses, llegó al 13% y esta conducta estuvo relacionada con alteraciones del desarrollo y psicopatológicas. La conducta de retracción parece ser un signo de alarma importante en la lactancia, debido a sus posibles causas y por su potencial efecto negativo en el desarrollo. Estos resultados son comparados con los de otros estudios realizados en diferentes países. Varias investigaciones confirman la importancia de la detección sistemática de la retracción relacional en lactantes, la cual podría estar vinculada con trastornos en el niño, en la relación entre padres e hijos o en ambas circunstancias.



Info Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/175/393.htm

Extensión aproximada: 11 páginas

Proponen reducir el consumo de benzodiazepinas y de ciclopirononas desde la práctica clínica



Viggo Kragh Jørgensen, Columnista Experto de SIIC
Institución: Medicine Team Region Midtjylland, Thyborøn, Dinamarca

Antecedentes: El consumo global de benzodiazepinas (BZ) y de ciclopirononas (CP) habitualmente es alto a nivel mundial. Este artículo describe la implementación de una estrategia efectiva para reducir el consumo, además cuestiona los hábitos y prejuicios arraigados de los médicos generalistas en esta área. **Diseño:** Las reglas implementadas señalaban que la prescripción de BZ y CP podía ser solamente para el consumo de un mes y luego de la consulta médica. Esta estrategia de prescripción de BZ y CP fue introducida en doce centros médicos daneses, que comprendían 15 médicos generales y una base de 20 800 pacientes, aproximadamente. **Hallazgos:** Luego de 15 meses desde la implementación de las reglas, el consumo de ansiolíticos BZ se redujo en un 44%. Los CP disminuyeron 53% y las BZ hipnóticas, en promedio, el 47%. Se realizó el seguimiento durante 24 meses más en dos centros y las reducciones logradas fueron 85%, 91% y 83%, respectivamente. Durante los primeros tres meses sólo se requirieron cuatro consultas adicionales por semana por cada 1 000 pacientes, para luego caer a dos consultas adicionales luego de 15 meses. **Conclusiones:** Se recomienda que este tipo de intervención sea introducida en el sector de atención primaria. Esta intervención no requiere un mayor nivel de entrenamiento suplementario. Los hallazgos de este estudio también pueden resultar valiosos para los responsables de la toma de decisiones en los sistemas de salud.



Info Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/175/394.htm

Extensión aproximada: 11 páginas

Estudios descriptos por sus mismos autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo origen.

Las páginas de siicalud de la sección Crónicas de autores contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

Utilidad de los niveles de plaquetas reticuladas en el diagnóstico de los pacientes trombocitopénicos

Manuel Monteagudo Jiménez
Hospital de Sabadell, Sabadell, España



Monteagudo Jiménez describe su artículo editado en *QJM* 101(7):549-555, Jul 2008. La colección en papel de *QJM* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1992. Indizada en Science Citation Index/Clinical Medicine, Life Sciences, Reference Update, Medline (Index Medicus), Embase, Biosis, APA/ PsycINFO y SIIC Data Bases.



www.siicalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicalud.com/lmr/ppselehtml.htm

Sabadell, España (especial para SIIC)

Las plaquetas reticuladas (PR) son las formas más jóvenes de las plaquetas circulantes, que contienen ARN residual, y por tanto constituyen el equivalente plaquetario de los reticulocitos de la serie roja. La primera descripción se realizó en 1969, a partir de su visión directa en extensiones periféricas de un modelo animal de pérdida de sangre. Los primeros trabajos que investigan su aplicación clínica no aparecen hasta 1990, cuando es posible utilizar la citometría de flujo para su identificación. La determinación de PR por citometría de flujo no es una técnica estandarizada, se han utilizado distintos sustratos, sangre total o plasma rico en plaquetas, diversos colorantes y diferentes tiempos de incubación.

A lo largo de tres años, entre 2002 y 2005, reunimos de forma prospectiva un grupo de pacientes ingresados o ambulatorios que presentaban trombocitopenia, inferior a $100 \times 10^9/l$ confirmada por revisión manual de extensión periférica y que pudieron ser incluidos en alguno de los grupos etiológicos que se definieron.

Grupo 1. Trombocitopenias centrales, las etiologías incluidas fueron: procesos linfoproliferativos agudos o crónicos, mieloma múltiple, leucemias agudas, aplasia medular, síndromes mielodisplásicos o infiltración medular por tumores sólidos.

Grupo 2. Trombocitopenias por distribución anormal. La etiología era cirrosis hepática con esplenomegalia y datos de hiperesplenismo.

Grupo 3. Trombocitopenias por destrucción periférica por mecanismo inmune. Se incluyeron los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Grupo 4. Trombocitopenias por destrucción periférica no inmune. Se incluyeron coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome urémico hemolítico.

Grupo 5. Grupo control de pacientes con recuento plaquetario normal. Los grupos 1 y 2 formaron el conjunto de trombocitopenias con actividad trombopoyética normal o disminuida. Los grupos 3 y 4 formaron el de trombocitopenias con actividad trombopoyética aumentada.

El número de plaquetas se determinó mediante un autoanalizador Advia 120 y se confirmó mediante la revisión directa de la extensión periférica de sangre. Las plaquetas reticuladas se determinaron mediante citometría de flujo.

La extracción de sangre se realizó con el sistema Vacutainer®, con tubos que incorporan el anticoagulante EDTA. El estudio de las muestras se realizó en todos los casos dentro de las 6 horas tras la extracción. Se utilizaron alícuotas de 5 μl de sangre anticoagulada con EDTA no diluida en cada tubo. En el tubo problema a los 5 μl de sangre se añadieron 5 μl de una solución de anticuerpo monoclonal anti-GPIIb de membrana plaquetaria conjugado con el fluorocromo PerCP®. En el tubo control a los 5 μl de sangre se añadieron 5 μl del control isotípico murino (IgG1 PerCP® Becton Dickinson SA). Tras añadir 30 μl de PBS en ambos tubos, se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente y en la oscuridad. Posteriormente, se añadió 1 ml del colorante de ARN, naranja de tiazol diluido a 1/10 en el tubo problema y 1 ml de Isoton®II en el tubo control.

Tras incubar 1 hora en la oscuridad y a temperatura ambiente se realizó inmediatamente el análisis de las muestras. Se utilizó un citómetro FACScalibur y la identificación de la población de plaquetas se realizó a

partir del tamaño celular, utilizando escala logarítmica (log SSC) y positividad para la expresión de CD61, utilizando también escala logarítmica. El porcentaje de plaquetas reticuladas se obtuvo por recuento diferencial de aquellos elementos que se marcaban con naranja de tiazol, de un total de 10 000 elementos identificados como población plaquetaria (CD61+). La adquisición de datos se realizó mediante el programa informático CELLQuest Pro. En cada sesión se pasó una muestra del grupo control con cifras de plaquetas dentro de los valores de referencia.

Se analizó la variable principal, porcentaje de PR, para cada una de las muestras, así como el número total de PR. Se aplicó análisis de la varianza y la prueba de la T para igualdad de medias para comparar el porcentaje de PR y número absoluto de PR. Para determinar el porcentaje de plaquetas reticuladas que permitía discriminar entre trombocitopenias con actividad trombopoyética aumentada y aquellas con actividad trombopoyética normal o disminuida se realizó una curva ROC. Se determinó asimismo el valor de corte de porcentaje de plaquetas reticuladas con mejor sensibilidad y especificidad para diferenciar ambos grupos.

La reproducibilidad de la técnica fue buena, con coeficientes de variación entre 5.9% y 14.3%, con mayores coeficientes de variación para valores bajos de plaquetas reticuladas y menores para los valores altos. Se determinaron las plaquetas reticuladas en 82 controles normales con una media 1.3% (IC 95%: 1.1-1.5). Se determinaron las PR en 101 pacientes trombocitopénicos. Sesenta pacientes en el grupo de trombocitopenias con actividad trombopoyética normal o disminuida y 41 en grupo con actividad trombopoyética aumentada. Los resultados de plaquetas reticuladas en el primer grupo fueron: media 7.5% (IC 95%: 5.2%-9.7%) y la media de PR en número absoluto fue $3.2 \times 10^9/l$ (IC 95%: 2.1-4.3 $\times 10^9/l$). Los resultados en el segundo grupo, con actividad trombopoyética aumentada, fueron media de PR 30.3% (IC 95%: 25.1%-35.5%) y media de PR en número absoluto $6.2 \times 10^9/l$ (IC 95%: 4.8-7.6 $\times 10^9/l$). Ocho pacientes del primer grupo tuvieron un porcentaje de PR elevado, y fueron por tanto falsos positivos, los diagnósticos de estos pacientes fueron tres síndromes mielodisplásicos con exceso de blastos, dos leucemias agudas mieloides, una leucemia crónica mielomonocítica, un síndrome linfoproliferativo-B y un mieloma múltiple. El análisis comparativo entre ambos grupos mostró diferencias estadísticamente significativas entre porcentaje de PR ($p < 0.0001$) y número absoluto de PR ($p < 0.001$). El área bajo la curva ROC fue 0.92 (IC 95%: 0.85-0.98) con un error estándar de 0.031. El porcentaje de corte de PR para el diagnóstico de trombocitopenia con actividad trombopoyética aumentada fue de 11%, con sensibilidad de 93%, especificidad 85%, valor predictivo positivo 83%, valor predictivo negativo 95%.

En nuestro estudio hemos determinado las PR mediante citometría de flujo usando sangre total, evitando la manipulación de la muestra y usando un doble marcado para la identificación de plaquetas. Nuestros resultados muestran que la determinación de PR en sangre periférica es una buena prueba no invasiva para el diagnóstico diferencial entre trombocitopenias regenerativas y no regenerativas. Un valor superior al 11% mediante esta técnica tiene una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de trombocitopenia regenerativa. Deben tenerse en cuenta la posibilidad de falsos positivos, posiblemente relacionados con el marcado con CD61 por células inmaduras especialmente de estirpe mieloides, por lo que la valoración clínica es imprescindible para mejorar la rentabilidad de la técnica. La falta de estandarización de la técnica es otra de sus limitaciones, así como la necesidad de disponer de un citómetro, que puede no estar al alcance de todos los centros. Sin embargo, la aparición de nuevos autoanalizadores que permiten determinar parámetros de madurez plaquetaria, como son fracción plaquetaria inmadura, pueden permitir en el futuro una mayor aplicación clínica y la utilización de la determinación de PR como prueba de tamizaje ante un paciente con trombocitopenia, tal como ahora son los reticulocitos en el estudio de las anemias.

Las estatinas inducen estrés oxidativo y muerte celular en el cáncer de mama

Claudia Alejandra Sánchez

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México DF, México



Sánchez describe su artículo editado en *Cancer Investigation* 26(7):698-707, Ago 2008. La colección en papel de *Cancer Investigation* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en SIIC Data Bases.



www.siicalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicalud.com/lmr/ppselechtm.php

México DF, México (especial para SIIC)

Las estatinas son inhibidores de la enzima que convierte la 3-hidroxi-3-metil glutatil coenzima A en ácido mevalónico, un precursor del colesterol. Son utilizadas en el tratamiento de los pacientes con hipercolesterolemia, ya que tienen la capacidad de disminuir la concentración de lípidos en sangre. Además de éste, las estatinas tienen efectos benéficos, como estabilizar la placa aterosclerótica y disminuir la inflamación vascular.

En otros estudios se vio que las estatinas son útiles en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes, estimulan la médula ósea e inducen la proliferación de las células del músculo liso. Estudios experimentales recientes se han centrado en el efecto inhibitorio de las estatinas en el crecimiento de células tumorales. El efecto antiproliferativo de las estatinas depende del tipo de cáncer y de las estatinas usadas, y se ha asociado con una inhibición *in vitro* de las metástasis y de las propiedades invasivas de las células tumorales.

Las estatinas inducen detención del ciclo celular y muerte de varias células normales y cancerosas. La muerte se asocia a estrés oxidativo y a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales causan un importante daño a las macromoléculas biológicas tales como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La resistencia de las células al estrés oxidativo disminuye la eficacia de las terapias actualmente usadas contra el cáncer. Existen trabajos que indican que las estatinas inhiben la proliferación de las células MCF-7 positivas al receptor de estrógenos; sin embargo, los mecanismos involucrados en esa inhibición aún no se han determinado. El cáncer de mama es la primera causa de muerte en las mujeres mexicanas mayores de 35 años; por lo tanto, el objetivo del trabajo fue determinar la concentración de las estatinas necesaria para inhibir la proliferación en un 50% de las células de cáncer de mama MCF-7 y determinar las vías de señalización involucradas en su efecto antiproliferativo. Se evaluó el efecto de la atorvastatina, la fluvastatina y la simvastatina sobre la proliferación, síntesis del ADN, el ciclo celular, la toxicidad, el estrés oxidativo y la muerte de las células MCF-7.

La proliferación celular se determinó por medio de la tinción con el colorante cristal violeta, la síntesis del ADN se midió con la incorporación de timidina tritiada y el análisis de las fases del ciclo celular se evaluó por citometría

de flujo. La viabilidad celular se midió por la actividad metabólica por MTT y evaluando la integridad de la membrana por incorporación de timidina tritiada. La producción de las ROS se midió por medio de la oxidación del DCFDA y el potencial de la membrana mitocondrial por la tinción con rodamina 123 (Rh123). La muerte celular se determinó midiendo las caspasas activas (FLICA) y la exposición de la fosfatidilserina a la membrana (anexina-V-fluos).

Los resultados mostraron que la atorvastatina a 2.5 μM y la simvastatina a 40 μM , inhibieron la proliferación de las MCF-7 en un 50%, pero el inhibidor más eficiente fue la fluvastatina a 1.25 μM . Esta diferencia se puede deber a un diferente mecanismo en la toma de las estatinas por las células, ya que la fluvastatina es más lipofílica y puede penetrar más fácilmente las membranas celulares por difusión pasiva.

El efecto antiproliferativo inducido por las estatinas se asoció con una disminución en la incorporación de timidina tritiada y con un incremento en el porcentaje de células en las fases G1 y G2/M del ciclo celular, lo que indica que las estatinas actúan en dos puntos de control muy importantes en las fases G1 y G2.

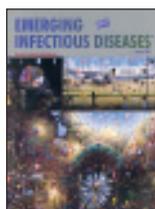
Además del efecto citostático inducido por las estatinas usadas, se observó un efecto citotóxico. La reducción del MTT inducida por las estatinas sugiere una disminución de la actividad de las deshidrogenadas mitocondriales. También se observó un incremento en el número de células teñidas con el colorante azul tripano y en la liberación de timidina tritiada, lo que indica un daño en la membrana citoplasmática. El daño celular también se asoció con un incremento de las ROS (estrés oxidativo). Las ROS causan un daño irreversible de la mitocondria. En este trabajo se mostró que la fluvastatina, la cual tuvo el mayor efecto antiproliferativo en las células MCF-7, indujo una pérdida del potencial mitocondrial, lo que indica daño a la mitocondria. Fue interesante observar que las estatinas provocaron muerte apoptótica y necrótica, y probablemente ambos tipos de muerte se asocien a la fase del ciclo celular en la cual las estatinas detienen a las MCF-7. Se ha mostrado que la apoptosis es más frecuente en células detenidas en la fase G1 del ciclo celular, mientras que la necrosis se presenta más en células detenidas en la fase G2. El efecto tóxico inducido por las estatinas en las MCF-7 fue revertido por el uso del antioxidante N-acetilcisteína (NAC), lo cual indica que el estrés oxidativo es el responsable del efecto citotóxico de las estatinas en estas células.

En conclusión, los resultados sugieren que la atorvastatina, la fluvastatina y la simvastatina son inhibidores efectivos de la proliferación *in vitro* de las células MCF-7, e inducen muerte celular mediada por estrés oxidativo. Sería interesante evaluar el efecto de las estatinas en células epiteliales normales de mama. Nuestros resultados sugieren que la administración oral de las estatinas solas o en combinación con otros agentes antineoplásicos podría ser considerada como una terapia novedosa, segura y una ayuda efectiva en el tratamiento del cáncer de mama.

Detectan que el virus dengue tipo 4 circula en Manaus, Brasil

Regina Maria Pinto de Figueiredo

Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus, Brasil



Pinto de Figueiredo describe su artículo editado en *Emerging Infectious Diseases* 14(4):667-669, Abr 2008.

La colección en papel de *Emerging Infectious Diseases* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en Index Medicus, Medline, PsycINFO y SIIC Data Bases.



www.siicalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicalud.com/lmr/ppselechtm.php

Manaus, Brasil (especial para SIIC)

A infección por el virus dengue aumentó significativamente en Brasil durante la última década, particularmente después de 1994, como consecuencia de la diseminación del *Aedes aegypti*. La dispersión del vector (vector) fue seguida por la introducción de los serotipos DENV-1, DENV-2 y DENV-3 en las principales ciudades brasileñas y a la co-circulación de diferentes serotipos (serotipos) permitieron el surgimiento de los primeros casos de dengue hemorrágico (DHF).

Este estudio tuvo como objetivos: Isolar en cultura (Aislar en cultivos)

de células amostras del virus dengue circulante en el Estado de Amazonas e identificar los serotipos del virus dengue por medio de técnicas sorológicas e moleculares.

Entre enero de 2005 e junio de 2007, 534 muestras de sangre fueron coleccionadas (recolectadas) de pacientes con síntomas clínicos de dengue e negativos para malaria. Todos los sueros fueron coleccionados en la fase aguda de la enfermedad (enfermedad) e testados primeramente por cultura de células C6/36 cultivadas con medio Leibovitz-15 conteniendo 5% de suero (suero) fetal bovino, seguido por la identificación viral a través de anticorpos monoclonales específicos para cada serotipo en un teste de inmunofluorescencia indirecto. Los sueros fueron coleccionados también en el período igual o superior a siete días del inicio de los síntomas para detección de anticorpos IgM para DENV a través del método ELISA. A amplificación del ácido nucleico e tipagem por RT-PCR fue basado en el protocolo de Lanciotti et al.

A extracción de RNA fue realizada utilizando el QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Inc., Valencia, CA), siguiendo-se a las instrucciones del fabricante. A transcripción reversa (RT) fue realizada usando 5 μl del RNA extraído con Superscript III (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) e iniciadores randómicos.

Após incubação por 1 hora a 50°C, 2 µl de cada cDNA foi submetido a amplificação com os iniciadores D1 e D2 por 35 ciclos: 94°C/1 min, 55°C/1 min e 72°C/1 min e extensão final a 72°C/10 min. Em seguida, cada amplicon foi submetido ao procedimento de semi-nested PCR, desenvolvido (*desarrollado*) por Lanciotti et al., para detecção e tipagem do vírus dengue usando iniciadores anti-senso (*antisentido*) tipo específicos (TS1-TS4) e conservando o iniciador senso D1. Os mesmos parâmetros de ciclagem da primeira reação foram usados.

Para confirmar os resultados, as amostras foram reamplificadas somente com os iniciadores específicos para DENV-3 ou 4. Os amplicons foram então clonados em um vetor TA (Invitrogen), e no mínimo três clones foram seqüenciados para cada amostra, em ambas as direções usando BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequence Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Foram obtidas (*obtenidas*) seqüências com similaridade variando de 95% a 99% para DENV-3 (amostra AM750, co-infecção DENV-3 e DENV-4) e 94% a 98% para DENV-4 (amostra AM1619). As seqüências para as respectivas amostras estão disponíveis no Gen Bank sob (*bajo*) os números de acesso: EU127898, EU127899 e EU127900. Estes resultados confirmaram aqueles obtidos com anticorpos monoclonais e PCR.

Anticorpos específicos anti-dengue (IgM) foram detectados em 90 amostras (16.8%), dessas 3 (2.7%) foram identificadas como DENV-4, por cultura de vírus, RT-PCR e seqüenciamento. A proximidade com outros países onde o DENV-4 é endêmico como Venezuela e Colômbia podem ter influenciado a detecção deste sorotipo primeiro no Amazonas. Além da localização geográfica, por ser hoje uma cidade com o turismo ecológico em desenvolvimento, além do Pólo Industrial de Manaus, com mais de 450 fábricas de grande, médio e pequeno porte, que atrai investidores de várias partes do mundo.

Desde a introdução do DENV-4 nas Américas em 1981, a cepa designada

como subtipo II rapidamente foi distribuída por toda região causando febre clássica do dengue DF, porém (*sin embargo*) somente casos esporádicos de febre hemorrágica do dengue e síndrome de choque por dengue.

Na Colômbia casos de febre hemorrágica do dengue foram mais frequentes em pacientes infectados por DENV-2 do que por DENV-3 ou 4. Sabe-se que no México os vírus DENV-4 têm sido associados com febre clássica do dengue, no entanto, este sorotipo também foi implicado em epidemias de febre hemorrágica do dengue em 1984 e a um caso fatal de febre hemorrágica do dengue.

Este sorotipo foi detectado no Brasil, juntamente com DENV-1, durante a primeira epidemia registrada em Boa Vista-Roraima (1981-1982). Todos os casos tiveram evolução benigna e há evidências que a transmissão ocorreu a partir de pessoas infectadas no Caribe, Colômbia e/ou Suriname. Desde então (*entonces*) nenhum isolado de DENV-4 havia sido registrado no país. Nos três casos apresentados neste trabalho os pacientes não relataram histórico de viagem (*viaje*), portanto são casos considerados autóctonos (*autóctonos*).

A importância da detecção de DENV-4 no Brasil co-circulando com outros sorotipos endêmicos esta no risco (*riesgo*) aumentado para febre hemorrágica do dengue e síndrome de choque por dengue já que muitas pessoas foram sensibilizadas antes por outros sorotipos. Estudos de genotipagem se fazem necessários para melhor conhecimento dessas amostras, a respeito da origem deste vírus e de seu potencial virulento. A identificação precoce de DENV-4 deve conduzir a tomada de medidas de alerta e a novas estratégias para o controle de dengue no Brasil, não somente quando se esta vivendo uma epidemia. Esta pesquisa (*investigación*) reforça a necessidade de estudos epidemiológicos, usando como ferramentas (*herramientas*), técnicas clássicas e moleculares na vigilância de doenças emergentes e reemergentes.

Evaluación de la discapacidad en pacientes de atención primaria con depresión

Juan Vicente Luciano Devis

Unidad de Investigación y Desarrollo, Parque Sanitario Sant Joan de Déus, Sant Boi de Llobregat, España



Luciano Devis describe su artículo editado en *Journal of Affective Disorders* 121(1-2):52-58, Feb 2010.

La colección en papel de *Journal of Affective Disorders* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008.

Indizada en SIIC Data Bases.



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

Sant Boi de Llobregat, España (*especial para SIIC*)

Un punto de inflexión, tanto en la medicina como en la sociedad, fue la aprobación en mayo de 2001 de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF, OMS, 2001). La 54ª Asamblea Mundial de la Salud, en la cual participaron 191 países, aprobó la CIF como herramienta de clasificación complementaria a la décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10).

La CIF asume el modelo biopsicosocial como paradigma conceptual de la salud, recoge factores ambientales y personales en su modelo y describe cómo éstos pueden ser un elemento crucial para comprender la discapacidad y el funcionamiento de las personas, y cómo se pueden adoptar cambios y medidas sociales que permitan reducir su impacto cuando éste es negativo. Con el objetivo de facilitar la aplicación práctica y efectiva en la actividad clínica, a partir del modelo de la CIF se desarrollaron diversas herramientas, entre las que se encuentra el *World Health Organization Disability Assessment Schedule II* (WHO-DAS II; WHO, 2000), instrumento que evalúa el funcionamiento y la discapacidad en seis áreas o dimensiones (comprensión y comunicación, capacidad para moverse en el entorno, cuidado personal, relación con otras personas, actividades de la vida diaria y participación en sociedad).

Todo instrumento de evaluación (cuestionarios, inventarios o escalas) debe poseer propiedades psicométricas adecuadas (fiabilidad y validez), es decir que durante su proceso de construcción es recomendable seguir principios teóricos y métricos que garanticen al máximo la validez de las inferencias hechas a partir de su aplicación. A este respecto, vale señalar que las

propiedades psicométricas de la WHO-DAS II se probaron por parte de la OMS en más de 14 países y en 16 idiomas diferentes, demostrando ser un instrumento muy fiable y adecuado para evaluar el grado de discapacidad del paciente, independientemente de la enfermedad física o mental que padezca.

Sin embargo, en un reciente trabajo publicado en la revista *Journal of Affective Disorders*, un grupo de trabajo formado por varios investigadores de Cataluña, Madrid e Islas Baleares indicó que la información psicométrica disponible sobre la WHO-DAS II en pacientes de atención primaria con depresión mayor era insuficiente, lo cual es una limitación importante, si tenemos en cuenta la elevada prevalencia e incidencia de este trastorno entre los pacientes que consultan al médico de familia. Además, la información sobre su estructura factorial, fiabilidad y validez había sido obtenida con la versión extensa del instrumento (36 ítem), desconociéndose por completo las propiedades psicométricas de la versión breve (12 ítem). Así pues, estos autores se plantearon como objetivo tratar de conocer si la forma breve de la WHO-DAS II era tan fiable y válida como la versión extensa, en una amplia muestra de consultantes de atención primaria con sospecha clínica de estar padeciendo un primer episodio depresivo mayor. Tras un año de recolección de datos, se obtuvo información de un total de 3 615 pacientes de atención primaria, en su mayoría mujeres (67%), con una media de edad de 50 años, procedentes de 17 provincias españolas y que estaban padeciendo un primer episodio depresivo mayor según su médico de familia.

Los análisis estadísticos realizados indicaron que la forma breve de la WHO-DAS II posee una excelente consistencia interna y validez de constructo. La puntuación total obtenida por los pacientes en el instrumento era capaz de predecir mejor la gravedad de los síntomas depresivos de los pacientes que las puntuaciones en un instrumento de calidad de vida administrado en el mismo estudio.

En la discusión del artículo, los autores concluyen que la versión breve de la WHO-DAS II es una herramienta tan fiable y válida como la versión extensa para evaluar discapacidad en pacientes con depresión mayor, resultando ser incluso mucho más idónea que la versión larga para el ámbito de atención primaria, por el escaso tiempo (menos de 5 minutos) que conlleva su aplicación.

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

Disnea y derrame pleural izquierdo masivo como forma de presentación de la disección de la aorta descendente

Alfonso Mateos Colino

Especialista en Medicina Interna, Hospital Xeral Calde de Lugo, Lugo, España

■ Introducción

La incidencia de la disección aórtica varía desde 5 a 30 casos por millón de personas/año. Si bien es una enfermedad poco frecuente, sus consecuencias catastróficas hacen que muchos pacientes fallezcan antes de presentarse en el hospital y ser diagnosticados. El dolor es el síntoma más común, pero hasta un tercio de pacientes presentan síntomas por afección de órganos en relación con la disección aórtica. Esto hace que la enfermedad sea proteiforme en su presentación y que sea necesario un alto índice de sospecha para un rápido diagnóstico. Presentamos el caso de un paciente que acudió a urgencias por disnea intensa. La historia clínica, la situación de bajo gasto cardíaco y el derrame pleural masivo serohemático llevaron a la sospecha de disección aórtica.

■ Caso clínico

Paciente varón de 65 años con hipertensión arterial conocida pero no tratada desde hacía unos 10 años. Sin otros antecedentes de interés. La mañana del día del ingreso presentó dolor intenso centro torácico, con irradiación a espalda, que se acompañaba de sudoración y mareo sin pérdida de conocimiento. Una hora después el dolor cedió en intensidad, por lo que el paciente decidió no solicitar asistencia médica. Unas diez horas más tarde el dolor, que había sido soportable hasta entonces, incrementó su intensidad, nuevamente era centrotorácico, lacerante, opresivo, irradiado a la espalda, acompañado de náuseas y sudoración profusa, así como de caída al suelo con pérdida de conciencia que dura unos segundos. Unas horas después comenzó con intensa disnea en reposo, por lo que el paciente acudió al servicio de urgencias.

A su llegada estaba consciente, orientado, no refería dolor. La presión arterial era 140/80 mm Hg, presentaba taquipnea (FR 32 rpm), sin uso de musculatura respiratoria accesoria, afebril, con una FC de 96 lpm. No presentaba ingurgitación yugular, la exploración de cabeza y cuello era normal. Llamaban la atención roncus difusos en hemotórax derecho con algún sibilante espiratorio y una marcada disminución del murmullo vesicular en hemitórax izquierdo. El abdomen y las extremidades no presentaban anomalías. La saturación con aire ambiente era de 89%. Se inició tratamiento urgente con oxigenoterapia, broncodilatadores nebulizados, hidrocortisona y diuréticos intravenosos.

Pruebas complementarias realizadas: hemograma: Hg 9.9 g/dl; VCM 91 fl; leucocitos: 14 600/ μ l con 83% de polimorfonucleares; plaquetas 248 000/ μ l; coagulación normal, bioquímica urgente normal que incluía enzimas cardíacas y amilasa; dímero D 1 845 mg/l; gasometría arterial con O_2 35%, pO_2 101 mm Hg, pCO_2 27 mm Hg, pH 7.17, HCO_3 9 mmol/l; Sat 92%; EKG: ritmo sinusal con ocasionales complejos ventriculares; radiografía de tórax: imagen compatible con derrame pleural izquierdo masivo con desplazamiento de estructuras mediastínicas hacia la derecha (Figura 1). Estando en la sala de urgencias presentó caída de cifras tensionales. Se perfundieron expansores de plasma y suero, con lo que se logró estabilizar al paciente. Se realizó toracocentesis diagnóstica y se obtuvo un líquido hemático que drenó con dificultad y no se coagulaba.



Figura 1.

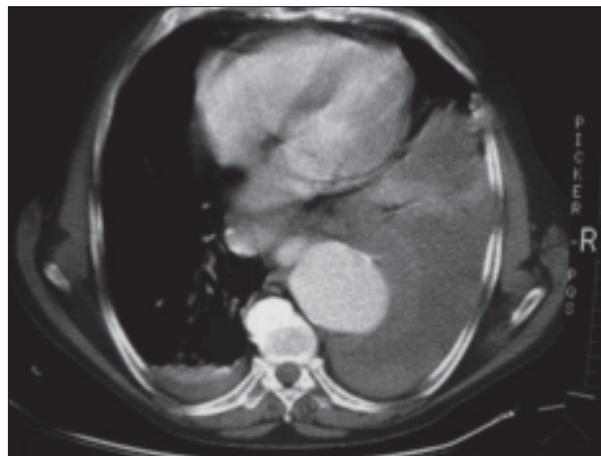


Figura 2.

Bioquímica líquido pleural: proteínas 4.7 mg/dl, glucosa 90 mg/dl, LDH 256 UI/l, leucocitos 2 300/ μ l e incontables hematíes. No se apreciaban gérmenes en la tinción de Gram. Ante el cuadro clínico de dolor centrotorácico intenso, la caída de tensión arterial, la anemia normocítica y el líquido hemático se sospechó rotura de aneurisma torácico por lo que se indicó tomografía computarizada de urgencia (Figura 2).

■ Discusión

La disección aórtica (DA) se clasifica como aguda si el diagnóstico se realiza antes de las dos semanas de comenzados los síntomas.¹ Más de un tercio de los casos se consideran disecciones crónicas ya que el diagnóstico se retrasa más tiempo. Anatómicamente se usa con frecuencia la clasificación de Stanford,² que considera disección tipo A aquella que afecta a la aorta ascendente y de tipo B a la disección que afecta la aorta distal a la salida de la arteria subclavia izquierda. Los hombres se ven afectados con más frecuencia que

las mujeres, oscilando entre 2:1-5:1, según distintas series.^{3,4} La hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante en pacientes mayores. En jóvenes, enfermedades del colágeno, incluyendo el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos, las vasculitis y otras malformaciones del anillo aórtico están asociadas a la disección aórtica. Los traumatismos directos sobre la aorta se han descrito tras cirugía o cateterismo. El consumo de cocaína también se ha relacionado con la presencia de disección aórtica en pacientes por lo demás sanos.⁵ La DA puede ocurrir por ruptura de la íntima y propagación de la disección hacia la capa media o por la formación de una hemorragia en la capa media, por degeneración de ésta y perforación posterior de la íntima.³ Este último mecanismo es más frecuente en pacientes mayores e hipertensos.

El dolor es el síntoma más frecuente en la DA. Generalmente es centrotorácico y anterior en las disecciones de aorta ascendente, en tanto que el dolor en la espalda y zona lumbar es más frecuente en las disecciones de aorta descendente. El dolor inicial puede ser seguido de un tiempo libre de dolor que puede ser de horas a días. El retorno del dolor tiene generalmente un carácter ominoso porque expresa progresión en la ruptura aneurismática.⁶ Más de un tercio de los pacientes presentan síntomas y signos por afectación de órganos comprometidos por la isquemia que provoca la DA en alguna de las ramas arteriales que los irrigan. Entre otros cuadros se puede ver con frecuencia isquemia miocárdica, por oclusión coronaria o déficit neurológico por extensión de la disección en la aorta ascendente a las carótidas. En las disecciones de tipo B se puede ver isquemia esplénica, insuficiencia renal, isquemia de extremidades inferiores o déficit neurológicos debidos a la isquemia en la arteria espinal.¹

El diagnóstico diferencial de la DA es amplio incluyendo el IAM, pericarditis, el tromboembolismo de pulmón, dolor musculoesquelético, pleuritis, colecistitis, perforación de víscera hueca, pan-

creatitis, etc. El diagnóstico de la DA se basa hoy en día en pruebas de imágenes. La radiología torácica convencional puede mostrar ensanchamiento mediastínico. Es la tomografía la prueba que en la actualidad diagnóstica la mayor parte de casos de DA. Su sensibilidad varía entre 83% y 97%, con una especificidad del 87%. La resonancia magnética tiene también buena sensibilidad y especificidad, si bien el mayor inconveniente es la realización técnica con un paciente inestable. La ecocardiografía transesofágica tiene buen rendimiento diagnóstico, dada la cercanía entre el esófago y la aorta torácica. Requiere intubación esofágica pero es un método sencillo que se puede realizar junto a la cama del enfermo y que dará un diagnóstico en pocos minutos. Puede ser muy útil en pacientes inestables a los que no se les puede practicar una resonancia.⁷ En la actualidad no se dispone de un marcador específico de DA pero son esperanzadores los resultados obtenidos con el análisis sérico de la miosina procedente del músculo liso.⁸

El derrame pleural masivo secundario a la rotura aneurismática y posterior vertido en la cavidad pleural ha sido descrito excepcionalmente. Los casos publicados en la literatura⁹⁻¹¹ son parecidos al nuestro en cuanto a que afectaban a pacientes mayores e hipertensos y en los que el dolor torácico no fue el síntoma principal. En nuestro paciente es la disnea provocada por el derrame pleural masivo la que le hace acudir a urgencias. Inexplicablemente, a pesar de la intensidad del dolor inicial, el paciente no acudió al hospital al comienzo del cuadro. Es probable que en ese primer momento no existiera el derrame pleural y el diagnóstico diferencial se hubiese realizado en razón del dolor precordial.

Aprovechamos nuestro caso para subrayar la necesidad de pensar en la disección de aorta torácica ante un derrame pleural serohemático no traumático, incluso en ausencia de otras características clínicas típicas de esta entidad, lo cual redundará en un diagnóstico rápido, imprescindible en la lucha contra una complicación de pronóstico tan ominoso.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest* 122:311-328, 2002.
2. Daily PO, Trueblood HW, Stinson EB et al. Management of acute aortic dissections. *Ann Thorac Surg* 10:237-24, 1970.
3. Wilson SK, Hutchins GM. Aortic dissecting aneurysms: causative factors in 204 subjects. *Arch Pathol Lab Med* 106:175-180, 1982.
4. Auer J, Berent R, Eber B et al. Aortic dissection: incidence, natural history and impact of surgery. *J Clin Basic Cardiol* 3:151-154, 2000.
5. Fisher A, Holroyd BR et al. Cocaine-associated

- dissection of the thoracic aorta. *J Emerg Med* 10:723-727, 2002.
6. Meszaros I, Morocz J, Szilvi J et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 117:1271-78, 2000.
7. Cigarroa JE, Isselbacher EM, DeSanctis RW, Eagle KA. Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection. Old standards and new directions. *N Engl J Med* 328:35-43, 1993.
8. Suzuki T, Katoh H, Watanabe M, et al. Novel biochemical diagnostic method for aortic dissection. Results of a prospective study using immunoassay of smooth muscle myosin heavy chain. *Circulation* 93:1244-9, 1996.

9. Gandelman G, Barzilay N, Krupsky M et al. Left pleural hemorrhagic effusion. A presenting sign of thoracic aortic dissecting aneurysm. *Chest* 106(2):636-8, 1994.
10. Little S, Johnson J, Moon BY et al. Painless left pleural hemorrhagic effusion: An unusual presentation of dissecting ascending aortic aneurysm. *Chest* 116(5):1478-80, 1999.
11. Langin T, Kelkel PE, Villemot D. Left hemothorax, a complication of a dissecting aneurysm of the descending thoracic aorta. *Rev Mal Respir* 11(1):74-6, 1994.

La enteroscopia asistida por balón es útil para diagnosticar las estenosis del intestino delgado

Hendrik Manner

MD, Gastroenterology Specialist, HSK Wiesbaden, Dept. of Internal Medicine II, Wiesbaden, Alemania

■ Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) se complica frecuentemente con síntomas obstructivos secundarios a estenosis del intestino delgado. Estas estenosis usualmente no podían ser accesibles mediante la endoscopia convencional. Con el advenimiento de la enteroscopia de doble balón (EDB), ha sido posible no sólo realizar una evaluación diagnóstica de todo el intestino delgado, sino también la dilatación endoscópica con balón de las estenosis del intestino delgado.

En 2007 hicimos un informe acerca del rendimiento diagnóstico y terapéutico de la EDB, también conocida como enteroscopia de empuje y acortamiento (*"push-and-pull enteroscopy"*), para las estenosis sintomáticas del intestino delgado en la EC.¹ Pudimos demostrar que la EDB es útil para el diagnóstico y para dirigir el tratamiento en los pacientes con estenosis del intestino delgado asociadas con la EC. La dilatación con balón durante la EDB demostró ser segura y efectiva. Por lo tanto puede considerarse como una alternativa a la cirugía en pacientes seleccionados con estenosis refractarias al tratamiento médico y con baja actividad inflamatoria en las estenosis.

Describamos el caso de una mujer de 47 años tratada repetidamente en nuestra unidad de endoscopia por estenosis del intestino delgado por enfermedad de Crohn. El caso ejemplifica la combinación de distintas estrategias para el tratamiento de las estenosis del intestino delgado.

■ Caso clínico

Cuando se presentó en nuestra unidad por primera vez, en 2004, la paciente tenía EC de 20 años de evolución. Se habían realizado varias resecciones de segmentos de intestino delgado debidas a estenosis con obstrucciones secundarias. Sólo quedaban aproximadamente 100 cm de intestino delgado residual. Durante tres años la paciente recibió tratamiento con corticoides (en forma intermitente) y azatioprina.

Durante un período de 5 años –desde 2004 a 2009– la paciente se presentó en total diez veces para dilataciones con balón por dos estenosis en el intestino delgado residual (Figura 1). En cada estadía se realizaron una a dos sesiones de dilatación por estenosis. Se eligió un balón de 8 a 18 mm de diámetro para el tratamiento, comenzando con 8 mm en la primera ocasión.

Además, durante una de las sesiones de endoscopia, se inyectó triamcinolona en las dos estenosis (inyección por cuadrantes, 40 mg en total por estenosis). Con esto no se logró modificar significativamente la evolución de la paciente.

Luego de la dilatación de las dos estenosis a un diámetro máximo de 18 mm, y después de cambiar la medicación por adalimumab varios meses antes, el intervalo entre dos internaciones consecutivas pudo prolongarse hasta cuatro meses, y la paciente sólo tuvo síntomas obstructivos leves (Figuras 2 y 3). Endoscópicamente, la actividad inflamatoria en el área de la estenosis había disminuido. Nuevamente, se llevó a cabo una dilatación a 18 mm (Figuras 4 y 5) para aumentar el intervalo entre la presente y la próxima sesión de tratamiento.

Durante todo el período de cinco años nuestra paciente no requirió ningún procedimiento quirúrgico, como una estenoplastia.

Este caso demuestra la necesidad de un tratamiento interdisciplinario para las estenosis del intestino delgado secundarias a la enfermedad de Crohn. Las intervenciones quirúrgicas pueden

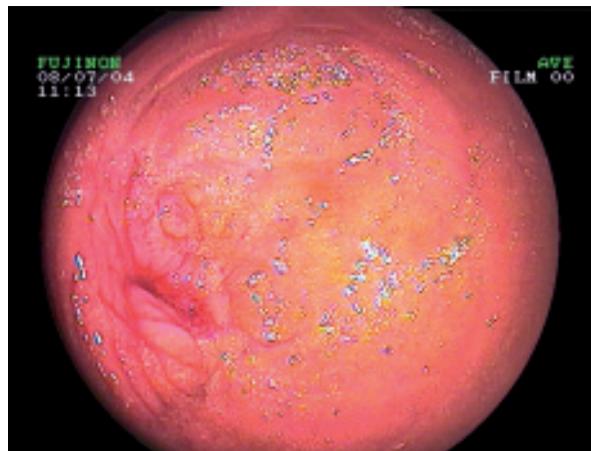


Figura 1. Estenosis con dilatación preestenótica del intestino delgado.



Figura 2. Estenosis del intestino delgado con gran actividad inflamatoria.

evitarse con la elección de una estrategia terapéutica óptima (medicación y endoscopia) para cada paciente individual. No obstante, la dilatación endoscópica reiterada y un cambio en la medicación durante la evolución del paciente pueden ser necesarios para lograr una respuesta adecuada.

■ Discusión

La enteroscopia asistida por balón representa una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y tratamiento de las estenosis del intestino delgado en la EC. Con la dilatación endoscópica con balón puede evitarse la estenoplastia quirúrgica de las estenosis del intestino delgado. La tasa de éxito posible es de alrededor del 70%-80% y se compara con las tasas de éxito informadas con las dilataciones con balón utilizadas en la colonoscopia o en la enteroscopia de empuje.^{1,2} En contraste con la experiencia relativamente extensa con la endoscopia con doble balón (EDB)^{3,7,8} aún escasean los estudios sobre endoscopia con balón único (EBU). Además, la profundidad de la intubación lograda con la EBU puede ser menor en comparación con la EDB, especialmente en las áreas donde el intestino delgado está fijo, por ejemplo luego de cirugías

abdominales previas o donde existen cambios por la cicatrización de procesos inflamatorios.

Por supuesto, no siempre necesitamos de los sistemas guiados por balón para el diagnóstico de EC en el intestino delgado. En los casos de estenosis por EC conocidas o presuntas, la enteroscopia asistida por balón es considerada el método de elección para obtener la confirmación endoscópica e histológica. En la enfermedad de Crohn establecida, en pacientes con sospecha de actividad de la enfermedad en el intestino delgado y sin hallazgos significativos revelados por otras modalidades, la cápsula endos-

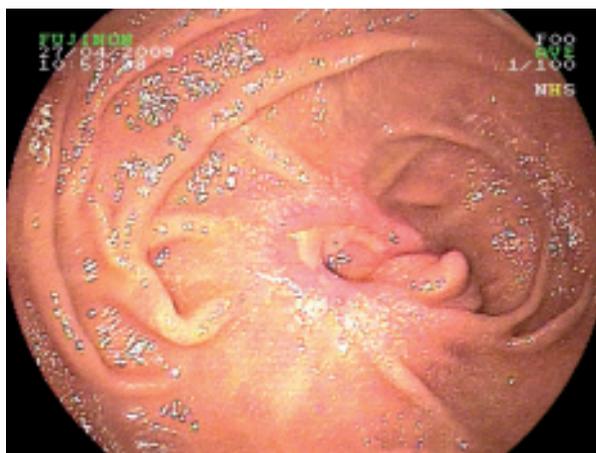


Figura 3. Estenosis con actividad inflamatoria reducida luego del tratamiento con adalimumab.

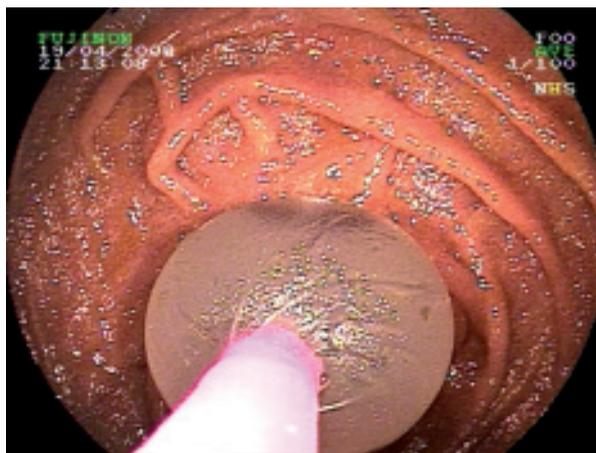


Figura 4. Dilatación endoscópica con balón (procedimiento a través de la luz).

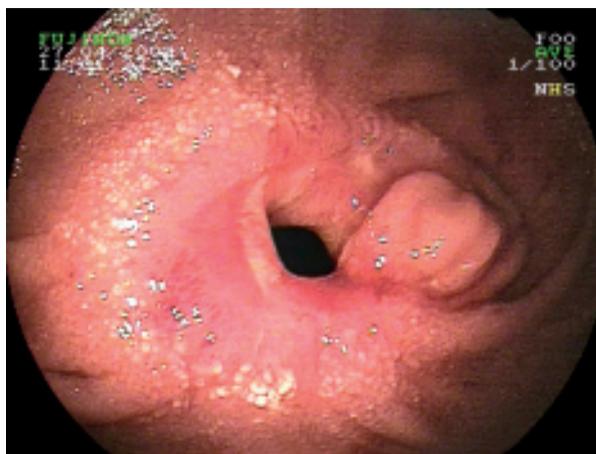


Figura 5. Estado luego de la dilatación con balón.

cópica puede considerarse en los pacientes sin sospecha de estenosis y la endoscopia por balón puede realizarse si no pueden descartarse las estenosis.⁴

Debe señalarse críticamente que en general se necesitan estudios con seguimientos más prolongados referidos a la dilatación de las estenosis del intestino delgado. Puede asumirse que una proporción sustancial de los pacientes podría requerir dilataciones terapéuticas reiteradas para lograr un alivio a largo plazo de los síntomas obstructivos. Aún no está claro cuál es la proporción de pacientes que pueden requerir estenoplastia quirúrgica pese al tratamiento médico y endoscópico intensivo en el largo plazo.

La elección de la medicación adecuada es un factor fundamental para lograr el éxito a largo plazo del tratamiento. En nuestra experiencia, el tratamiento con azatioprina generalmente es necesario para ello y para evitar el tratamiento reiterado o con altas dosis de corticoides en forma crónica.

En el caso informado, ni la medicación corticoidea ni la inyección de triamcinolona lograron el éxito a largo plazo del tratamiento. De hecho, un informe recientemente publicado⁹ señaló que el tratamiento solo con la inyección intraestenótica de triamcinolona puede no reducir el tiempo hasta la redilatación luego de la dilatación con balón de la estenosis de la EC, al menos en el área de anastomosis ileocolónicas.

En el paciente aquí presentado, los cambios inflamatorios en el área de dos estenosis disminuyeron después de la administración de adalimumab,¹⁰ y el intervalo entre sesiones consecutivas de tratamiento (dilatación con balón) pudo prolongarse. No obstante, el cambio de medicación puede no haber sido el único factor que influyó en el éxito del tratamiento en este paciente. Cuanto mayor el diámetro del balón elegido, mayor la posibilidad de éxito del tratamiento. Sin embargo, existe un riesgo relevante de perforación durante la dilatación con balón de las estenosis del intestino delgado. Se ha informado una tasa de perforación en la dilatación colonoscópica con balón de hasta el 10%. En nuestras series no se produjeron complicaciones.¹ En la bibliografía, los diámetros del balón de hasta 25 mm se eligieron para el tratamiento endoscópico de las estenosis del intestino delgado en la EC. En el paciente descrito, seleccionamos no utilizar un diámetro mayor de 18 mm para evitar complicaciones, como la perforación o la hemorragia.

■ La experiencia europea

En 2007 hicimos un informe acerca del rendimiento diagnóstico y terapéutico de la EDB para estenosis sintomáticas en la enfermedad de Crohn (EC).¹ Durante un período de tres años, desde 2003 a 2006, 19 pacientes con EC confirmada o presuntiva y estenosis sintomáticas del intestino delgado fueron sometidos a EDB y se incluyeron en nuestro análisis.¹ Se evaluó al menos una estenosis de intestino delgado en cada paciente. En nueve de ellos, las estenosis no eran accesibles a la terapia endoscópica por razones anatómicas (3/9) o por actividad inflamatoria intensa dentro del segmento estenótico (6/9). Se les realizó tratamiento quirúrgico o inmunomodulador intensivo. En diez pacientes con 13 estenosis se realizaron 15 dilataciones durante la EDB. Se obtuvo el éxito técnico en ocho de los diez. Se logró alivio sintomático sin necesidad de cirugía en seis de los pacientes, que permanecieron asintomáticos durante un período de seguimiento promedio de diez meses (entre 4 y 16). No se observaron complicaciones en relación con la técnica de dilatación.

■ La experiencia japonesa

Sólo se publicaron algunos informes, fundamentalmente consistentes en pequeñas series de casos, acerca del uso de la EDB para el tratamiento de las estenosis del intestino delgado desde 2007. Fukumoto y col.,² de Japón, intentaron identificar las características clínicas de las estenosis del intestino delgado. Otro objetivo del estudio fue determinar la validez de la dilatación con balón como una alternativa de tratamiento para estas estenosis. En un ensayo retrospectivo multicéntrico, se diagnosticaron estenosis en 179 pacientes de un total de 1 035 que se sometieron a EDB. Se hallaron

lesiones en el intestino delgado en 156 pacientes. Lo más usual en los pacientes con estenosis del intestino delgado fue la enfermedad inflamatoria ($n = 87$) el íleon fue el sitio más frecuente de inflamación. La EC fue la más común entre las enfermedades inflamatorias. El éxito a largo plazo se obtuvo en 22 de los 31 pacientes que fueron sometidos a tratamiento de las estenosis con dilatación por balón.²

■ Generalidades de los sistemas de enteroscopia asistida por balón

Desde la introducción del sistema de la EDB (Fujinon, Inc., Saitama, Japón) en la endoscopia gastrointestinal en 2001,³ se han publicado diversos informes acerca del rendimiento diagnóstico y los resultados terapéuticos de este sistema. Para la endoscopia de intestino delgado existen dos enteroscopios de EDB disponibles.⁴ El EN-450P5 (tipo p) tiene un canal de trabajo de 2.2 mm, un diámetro externo de 8.5 mm, y un sobretubo de 12.2 mm de diámetro. El EN-450T5 (tipo t) tiene un canal de trabajo de 2.8 mm, un diámetro externo de 9.4 mm, y un sobretubo de 13.2 mm de diámetro. Recientemente, el sistema de enteroscopia de balón único (EBU) se introdujo a la endoscopia (Olympus, Tokio, Japón). El sistema EBU parece ser una versión "simplificada" del dispositivo de doble balón. El endoscopio (XSIF-Q160Y) consiste en un enteroscopio de alta resolución con una capacidad de trabajo para 200 cm.^{4,5} El dispositivo está equipado con un canal accesorio de 2.8 mm, y un sobretubo transparente con un balón libre de látex adherido a su extremo distal. En contraste con el dispositivo de EDB, no hay ningún balón adherido al enteroscopio, y por lo tanto la posición estable del dispositivo debe mantenerse anclando el extremo distal en la pared del intestino delgado o succionando la mucosa con la punta del enteroscopio. Si se considera necesario, el dispositivo Fujinon de EDB puede utilizarse también como EBU (no se incorpora el balón en el extremo distal del enteroscopio).

Como ya se sabe con la EDB, la enteroscopia total es posible con la EBU. Hasta ahora, existen pocos estudios con EBU. En comparación con la EDB, la tasa de visualización completa del intestino delgado parece ser menor.⁵ Además, surge el interrogante de si ante alteraciones anatómicas, por ejemplo, estenosis en el área del intestino delgado o la existencia de segmentos fijos de intestino delgado posteriores a cirugías abdominales previas, puede lograrse una mayor profundidad de penetración con la EDB. La posibilidad de que haya un papel para el uso de un nuevo sistema como la enteroscopia espiral (Discovery SB Overtube; Spirus Medical, Stoughton, Massachusetts, EE.UU.)⁶ deberá ser demostrada en estudios futuros.

La enteroscopia guiada por balón no sólo ofrece la posibilidad del diagnóstico en el intestino delgado (incluyendo histología) y de terapéutica, por ejemplo, en las estenosis de la EC. La caracterización de la anatomía de la estenosis puede obtenerse mediante enteroclip selectiva y puede excluirse la presencia de fistulas.

Los estrecheces fibroestenóticas de segmentos cortos en la EC sin una angulación o inflamación significativas son buenas candidatas para la dilatación con balón. Al usar endoscopios con un canal de trabajo de 2.8 mm (por ejemplo, EDB tipo t o EBU), un balón dilatador estándar puede ubicarse a través de la luz, y la dilatación por balón puede visualizarse bajo endoscopia. En contraste, al usar una EDB tipo p, la dilatación debe hacerse bajo guía fluoroscópica sobre un alambre a través del sobretubo luego de retirar el enteroscopio. Hasta ahora, no hay estudios que comparen la efectividad y la seguridad de ambas estrategias.

En conclusión, la enteroscopia con balón puede utilizarse en forma efectiva y segura para la dilatación de las estenosis del intestino delgado. Hemos avanzado un gran paso en el tratamiento de las estenosis del intestino delgado en la enfermedad de Crohn. Se requieren más estudios con seguimientos más prolongados luego de la dilatación endoscópica con balón.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pohl J, May A, Nachbar L, et al. Diagnostic and therapeutic yield of push-and-pull enteroscopy for symptomatic small bowel Crohn's disease strictures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 19(7):529-34, 2007.
2. Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, et al. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 66(3 Suppl):S108-12, 2007.
3. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Lino S et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 53:216-220, 2001.
4. Pohl J, Delvaux M, Ell C, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines: flexible enteroscopy for diagnosis and treatment of

- small-bowel diseases. *Endoscopy* 40(7):609-18, 2008.
5. Kawamura T, Yasuda K, Tanaka K, et al. Clinical evaluation of a newly developed single-balloon enteroscope. *Gastrointest Endosc* 68(6):1112-6, 2008.
6. Buscaglia JM, Dunbar KB, Okolo PI 3rd, et al. The spiral enteroscopy training initiative: results of a prospective study evaluating the Discovery SB overtube device during small bowel enteroscopy (with video). *Endoscopy* 41(3):194-9, 2009.
7. Ell C, May A, Nachbar L, Cellier C, Landi B, Di Caro S et al. Push-and-pull enteroscopy in the small bowel using the double-balloon technique: results of a prospective European multicenter study. *Endoscopy* 37:613-616, 2005.

8. May A, Nachbar L, Ell C. Double balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) for the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointest Endosc* 62:62-70, 2005.
9. East JE, Brooker JC, Rutter MD, Saunders BP. A pilot study of intrastricture steroid versus placebo injection after balloon dilatation of Crohn's strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5(9):1065-9, 2007.
10. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, et al. Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 135(5):1493-9, 2008.

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 90.000 documentos publicados en 1.500 fuentes estratégicas, * cifras éstas en constante crecimiento. **



Conceptos y cifras

Las ilustraciones de *Conceptos y cifras* corresponden a detalles de una tabla médica de la etnia waunana (Colombia).

Insuficiencia cardíaca

En los pacientes con formas crónicas de insuficiencia cardíaca, los niveles de eritropoyetina se encuentran en general elevados y se asocian con peor pronóstico [*American Heart Journal* 157(1):91-96].

Infarto y shock cardiogénico

El infarto agudo de miocardio que se presenta con shock cardiogénico es una de las indicaciones precisas de angiografía inmediata luego del tratamiento fibrinolítico, ya que esta asociación y el empleo de balón de contrapulsación intraaórtico permite reducir la mortalidad de esta población sin aumentar la tendencia hemorrágica [*Heart* 95(5):358-361].

Presión arterial sistólica

Entre las pacientes jóvenes el descenso del índice de masa corporal es el parámetro más relacionado con la disminución de la presión arterial sistólica [*Bulletin of the World Health Organization* 86(12):978-988].

Hipertensión pulmonar

Los nuevos fármacos mejoran considerablemente la evolución de los niños con esta enfermedad. La posibilidad de asistencia en centros especializados ofrece ventajas importantes en términos diagnósticos y terapéuticos. El tratamiento con epoprostenol por vía intravenosa en combinación con bosentán, sildenafil o ambos parece ser la mejor estrategia terapéutica [*Heart* 95(4):312-317].

Hipoglucemia inducida por ejercicio

Los alimentos con índice glucémico bajo pueden aportar beneficios en cuanto a las menores disminuciones en la glucemia con el ejercicio y el menor riesgo de hipoglucemia durante su práctica en las personas con diabetes tipo 2. Es importante asesorar a los pacientes sobre el tipo de alimentos a ingerir antes de la actividad física para limitar los niveles previos de glucemia e insulina y el descenso pronunciado de la glucemia durante su práctica [*Diabetic Medicine* 26(6):589-595].

Diabetes tipo 2

El 5% de la población adulta tiene diagnóstico de diabetes tipo 2 y se estima que existe otro 3% sin diagnosticar. Las complicaciones cardiovasculares y renales asociadas con esta enfermedad tienen un fuerte impacto sobre la expectativa de vida, así como sobre los costos de salud [*Current Medical Research and Opinion* 25(3):691-700].

Alta prevalencia de reflujo gastroesofágico en niños y adolescentes asmáticos

Journal of Asthma 46(4):347-350, May 2009



Porto Alegre, Brasil

Si bien la frecuencia de reflujo gastroesofágico (RGE) en niños y adolescentes con asma persistente es elevada y se distribuye por igual en las posiciones supina (nocturna) y vertical, no se encontró correlación alguna entre el RGE y los resultados de la espirometría.

El RGE y el asma son enfermedades comunes en la niñez. Recientemente, se ha propuesto que su asociación podría ser más que casual. Aunque la relación causal no es clara, se han propuesto dos mecanismos fisiopatológicos para explicar la broncoconstricción inducida por el RGE: las teorías del «reflejo» (reflejo esofágico-bronquial) y del «reflujo» (microaspiración de contenidos ácidos dentro de las vías respiratorias).

La prevalencia de RGE entre los adultos asmáticos se halla entre 32% y 80%, y entre 50% y 75% en los niños. En los pacientes adultos con asma «difícil de controlar», el RGE parece ser el factor exacerbante más probable; sin embargo, el tratamiento del RGE no parece mejorar el control de asma o de la función pulmonar. El RGE ha sido señalado como uno de los mecanismos de asma nocturna.

En este estudio se incluyeron niños y adolescentes entre 5 (edad mínima con la habilidad de ejecutar una espirometría) y 18 años, los pacientes estuvieron bajo tratamiento de asma por al menos 2 años antes del estudio, y requerían una combinación de broncodilatadores de corta y larga acción y corticoides inhalados o modificadores de los leucotrienos para el manejo de asma por al menos 30 días antes del ingreso al estudio y ausencia de medicación para controlar la acidez gástrica en el pasado. El diagnóstico y la clasificación de la gravedad del asma fueron establecidos de acuerdo con los Lineamientos para el Diagnóstico y Tratamiento del Asma, Instituto Nacional de Salud, de Brasil. Los criterios de exclusión fueron la presencia de otras enfermedades respiratorias crónicas, cardíacas neurológicas. Todos los participantes del

estudio fueron sometidos a monitoreo de pH intraesofágico prolongado, y luego separados en dos grupos (con RGE y sin RGE).

Los parámetros analizados fueron el número de episodios de reflujo ácido, porcentaje de tiempo de pH por debajo de 4 en relación con el tiempo total del estudio (índice de reflujo total), en relación con el tiempo de sueño (índice de reflujo supino), y con la posición de pie durante el día (índice de reflujo de pie); número de episodios de reflujo de más de 5 minutos de duración, y duración del reflujo más prolongado. La presencia de RGE se definió como un índice de reflujo total mayor del 5%.

Se evaluó la función respiratoria por medio de una espirometría en la mañana anterior al estudio de pH. Los parámetros considerados para el análisis fueron la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1), tasa de flujo espiratorio medio forzado (FEF 25-75%) y el cociente FEV1/FVC. Se aplicaron los criterios de espirometría y aceptabilidad de la Sociedad Torácica Americana.

Treinta y ocho pacientes fueron incorporados al estudio. La prevalencia de RGE entre los pacientes con asma fue del 47.3%. Nueve individuos (50%) del grupo RGE tuvieron síntomas.

Entre los sujetos con RGE se registró una mediana del índice de reflujo de 9.0% (5.7-18.9), y entre aquellos sin RGE, de 2.5% (1.4-3.7). No hubo diferencias significativas entre el índice de reflujo de pacientes con RGE durante las posiciones supina y vertical.

De acuerdo con sus autores, este estudio demostró una alta prevalencia de RGE en niños y adolescentes con asma persistente; aunque sin predominio de un patrón de RGE en posición supina (nocturna) o vertical. Además, no se encontró correlación alguna entre los resultados de monitoreo de pH prolongado y la espirometría. Estos datos son diferentes de otros estudios que evaluaron el RGE nocturno en un subconjunto de niños y adolescentes con asma.

Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/insic.php/107691

Dudas acerca de la utilidad de la ribavirina para tratar la influenza

New England Journal of Medicine
361(17):1713-1714, Oct 2009

Silver Spring, EE.UU.

Los expertos aseguran que no se dispone de datos concluyentes que aseguren los potenciales beneficios clínicos de la

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/main/listamrevhtm.php

** Ver incorporaciones de 2007 y 2008 en Novedades de SIIC www.siic.salud.com/main/novedades/novedades_siic.htm

administración de ribavirina para el tratamiento de la influenza.

La ribavirina es un fármaco antiviral que se caracteriza por presentar efectos sobre diversos virus en modelos *in vitro*. Se emplea para la terapia de las infecciones por el virus sincicial respiratorio (en forma de aerosol) y por el virus de la hepatitis C (por vía oral, en combinación con productos de la familia del interferón).

Si bien la formulación intravenosa de ribavirina no se encuentra disponible en los Estados Unidos, la pandemia de influenza H1N1 ha suscitado inquietud acerca de la utilidad de este fármaco como opción terapéutica. En experiencias *in vitro* se demostró que la ribavirina presenta actividad sobre los virus de la influenza, aunque los datos clínicos no coinciden con estos resultados.

Los autores señalan que, mediante una revisión de la bibliografía, se identificaron doce estudios clínicos controlados y aleatorizados en los que se había evaluado el uso de ribavirina por vía oral o en aerosol para el tratamiento de la influenza. Destacan que se trataba de ensayos con una pequeña cantidad de participantes y con numerosas limitaciones metodológicas, relacionadas tanto con diferencias entre los pacientes y en la descripción de los criterios de valoración como con variaciones en la dosis y prolongación de los esquemas terapéuticos.

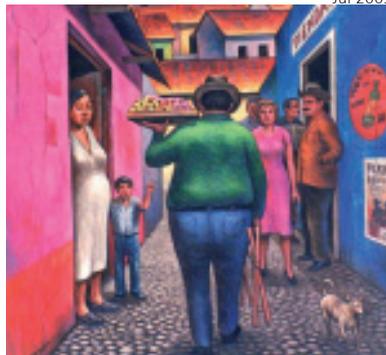
En este contexto, recuerdan que desde fines de la década de 1980 algunos profesionales solicitaron el acceso a la formulación intravenosa de ribavirina con el objetivo de tratar afecciones potencialmente mortales, como la influenza. A tal fin, se utilizaron las solicitudes de emergencia para la investigación de nuevos fármacos (SMINF). La FDA es el organismo encargado del análisis de cada SMINF y, de acuerdo con los autores, aprobó 608 pedidos de administración intravenosa de ribavirina entre febrero de 1997 y diciembre de 2008. No obstante, sólo 18 de estas SMINF (3%) se asociaban con el tratamiento de la influenza.

Mediante el análisis de estos formularios, los autores advierten que la información reunida es limitada, como consecuencia del registro inapropiado de la evolución clínica y de los efectos adversos. Por otra parte, existen controversias relacionadas con la seguridad de este fármaco, en especial vinculadas con efectos adversos como la anemia hemolítica y su potencial acción teratogénica.

Dado que se necesitan estudios formales para evaluar la eficacia y la seguridad, los investigadores aseguran que no se dispone de datos concluyentes que aseguren los potenciales beneficios clínicos del uso de la ribavirina para el tratamiento de la influenza.

El síndrome metabólico aumenta el riesgo de mortalidad por cáncer en los varones

European Journal of Cancer 45(10):1831-1838, Jul 2009



Columbia, EE.UU.

La presencia de tres de los siguientes cinco componentes establece el diagnóstico de síndrome metabólico (SM): obesidad abdominal, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia en ayunas, una baja concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) e hiperglucemia en ayunas. Estudios recientes sugirieron que uno de cada cinco adultos norteamericanos reúne los criterios definitorios de SM. Este aumenta el riesgo de aparición de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular y la mortalidad global o la asociada con eventos cardíacos. En los últimos años, el SM también ha sido evaluado en relación con el riesgo de cáncer. Diversos estudios demostraron que cada uno de los componentes del síndrome podría incrementar de manera independiente el riesgo de ciertas neoplasias. Por ejemplo, la obesidad aumentaría el riesgo de cáncer de endometrio, mama, colon, vesícula, hígado, esófago y riñón. Por otra parte, los trastornos en el metabolismo de la glucosa y la dislipidemia también parecen incrementar el riesgo de cáncer de colon, mama y próstata. Algunos estudios han sugerido una asociación positiva entre el SM y la mortalidad por cáncer colorrectal (CCR).

En este estudio, los autores evaluaron la relación entre el SM y la mortalidad por cualquier cáncer en una amplia cohorte de varones, en el contexto del *Aerobics Centre Longitudinal Study* (ACLS).

La investigación abarcó 33 230 hombres de 20 a 88 años al inicio del estudio. Los participantes fueron sometidos a un examen clínico entre 1977 y 2003; asistieron al centro de estudio para el control médico y ser asesorados en relación con la dieta, el ejercicio y con otros factores del estilo de vida que se asocian con aumento del riesgo de enfermedades crónicas. En todos los participantes se evaluó la presencia de los componentes del SM.

Se realizaron mediciones antropométricas y una prueba en cinta ergométrica. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de cintura; se valoró la presión arterial y se determinó la concen-

tración de colesterol total, HDLc, triglicéridos y la glucemia. Se aplicó un cuestionario especial para conocer el hábito de fumar, la ingesta de alcohol, antecedentes personales de hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular) y el antecedente familiar de cáncer. También se determinó el nivel de actividad física.

El SM se diagnosticó según los criterios del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*: tres o más de los siguientes trastornos: obesidad abdominal (circunferencia de cintura de más de 102 cm); hipertrigliceridemia en ayunas (150 mg/dl o superior); baja concentración de HDLc (inferior a 40 mg/dl), hipertensión arterial (130/85 mm Hg o más) e hiperglucemia en ayunas (a partir de 110 mg/dl). El seguimiento abarcó desde la inclusión en el estudio hasta el momento del fallecimiento o hasta el 31 de diciembre de 2003. Los datos sobre mortalidad se obtuvieron a partir del *National Death Index* (NDI). Las causas de muerte por cáncer se identificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión, para los fallecimientos ocurridos antes de 1999, y según la décima revisión para los que se produjeron entre 1999 y 2003. La variable primaria de análisis fue la mortalidad total por cáncer; secundariamente se determinó la mortalidad por cáncer de pulmón, colon, recto y próstata.

Las características basales se compararon mediante las pruebas t y de chi cuadrado; se aplicaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y modelos de Cox para estimar los *hazard ratio* (HR). En el primer modelo de regresión sólo se efectuó ajuste según la edad mientras que en el segundo se consideraron también otras variables de confusión: año de la evaluación, talla, tabaquismo, consumo de alcohol (5 medidas o más por semana o abstemios), inactividad física, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, antecedente familiar de cáncer y rendimiento físico. La mortalidad por cáncer se estimó en todos los participantes, según la edad (20 a 39 años, 40 a 59 años y 60 años o más), según el IMC (por debajo o por encima de 25 kg/m²) y según el hábito de fumar.

La prevalencia del SM fue del 27.9%. Los pacientes sin SM fueron más jóvenes, tuvieron un perfil más favorable de lípidos y de glucemia y con menor frecuencia eran fumadores actuales o sedentarios. Además, fue más común que consumieran 5 o más medidas alcohólicas por semana; tuvieron un mayor rendimiento en la prueba de ejercicio y presentaron una menor prevalencia de cada uno de los componentes del SM. Asimismo, en comparación con los sujetos con SM, presentaron menos enfermedades intercurrentes.

Se registraron 685 fallecimientos por cáncer en los 14 años de seguimiento, en promedio. La presencia del SM al inicio se asoció con un riesgo 56% más alto de



Conceptos y cifras

Cáncer de próstata

La historia natural de esta afección no se conoce con precisión, si bien se dispone de un número creciente de datos procedentes de estudios clínicos. En la mayor parte de los enfermos, el cáncer de próstata no se comporta de modo agresivo en los primeros años de su evolución, por lo cual las intervenciones tempranas son de utilidad terapéutica [*Urology* 73(Supl.1):4-10].

Hepatocarcinoma

La quimioembolización arterial transhepática es la terapéutica de elección en los pacientes con hepatocarcinomas intermedios con función hepática preservada [*Anticancer Research* 28(6B):3835-3842].

Cáncer de ovario

Al momento del diagnóstico el compromiso es avanzado en el 70% de las pacientes; lo cual implica la necesidad de tratamientos más extensos y agresivos para lograr una citorreducción óptima, indispensable para mejorar el pronóstico de esta entidad [*Gynecologic Oncology* 112(1):6-10].

Linfadenectomía retroperitoneal

Está demostrado que este procedimiento es un componente importante del tratamiento y de la cura del cáncer testicular, que permite estadificar la enfermedad con mayor precisión que las imágenes, además de limitar el seguimiento y los efectos adversos asociados con la quimioterapia [*Journal of Urology* 181(5):2097-2102].

Linfoma de Hodgkin

Los enfermos con linfoma de Hodgkin que sufren una recaída más de 6 meses después de la quimioterapia y radioterapia en dosis altas y del trasplante autólogo podrían ser candidatos a tratamientos alternativos. En cambio, si la recidiva se produce en el transcurso de los primeros 6 meses, el tratamiento paliativo no sería adecuado [*British Journal of Haematology* 146(2):158-163].

Síndromes mielodisplásicos

La quimioterapia intensiva es aun hoy el tratamiento de elección para algunos síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, en especial en los candidatos al trasplante alogénico de células madre que presentan exceso de blastos en la médula ósea y un cariotipo de buen pronóstico. En un estudio se demostró que la azacitidina es el primer fármaco que prolonga la supervivencia de los pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo [*Lancet Oncology* 10(3):223-232].

Hiperplasia prostática benigna

Es la principal causa de síntomas urinarios bajos en los varones, con una prevalencia cercana al 30% en los sujetos de más de 60 años [*BMJ* 338(7704):1187-1190].

mortalidad por cáncer ajustado por edad, en comparación con la ausencia del síndrome ($p < 0.0001$). En el análisis multivariado, la asociación siguió siendo significativa ($p < 0.001$). El número de componentes del SM se relacionó directamente con el riesgo; en comparación con los hombres sin ningún factor, los sujetos con tres o más componentes del síndrome presentaron un riesgo 83% mayor de mortalidad por cáncer.

En un paso siguiente los autores analizaron el riesgo de mortalidad por cáncer en asociación con los componentes individuales del SM. Se constató una asociación positiva entre el riesgo de muerte por cáncer y cuatro de los cinco elementos que definen el SM: la obesidad abdominal incrementó el riesgo en un 28% ($p = 0.01$); la hipertrigliceridemia lo elevó en un 25% ($p = 0.009$), la concentración baja del HDLc lo aumentó en un 25% ($p = 0.007$) y la hiperglucemia lo hizo en un 22% ($p = 0.01$). En cambio, la hipertensión arterial no aumentó este riesgo.

Las curvas de Kaplan-Meier revelaron un pronóstico más adverso en los pacientes con SM y en los enfermos con un mayor número de componentes del síndrome ($p < 0.0001$ para cada uno de ellos). En relación con la mortalidad atribuible a neoplasias en particular, la presencia del SM elevó el riesgo de cáncer de pulmón ($p < 0.0001$) y de cáncer colorrectal ($p = 0.004$); en cambio, no incrementó el riesgo de cáncer de próstata ($p = 0.31$). En el modelo final se consideraron los componentes del SM y otros factores de riesgo. Entre los sujetos sin el síndrome, los hombres de más edad (40 a 59 años) y los fumadores actuales tuvieron un riesgo más alto que los individuos más jóvenes (de menos de 40 años) y que los sujetos que habían fumado en el pasado. No se registró un incremento del riesgo en los varones sin el SM con un IMC igual o superior a 25 kg/m². Los pacientes con SM presentaron un riesgo más elevado de mortalidad por cáncer en comparación con los hombres del grupo de referencia, para casi todas las comparaciones.

Este amplio estudio prospectivo indica una asociación positiva entre el SM y la mortalidad por cáncer en los varones. Los hallazgos también revelan una relación entre el SM y un mayor riesgo de cáncer de pulmón y colorrectal. La asociación fue firme incluso después de considerar diversos factores de confusión; sin embargo, sólo la primera de ellas continuó siendo significativa en el modelo final. El riesgo de cáncer se incrementó en relación directa con la cantidad de componentes del síndrome y fue particularmente elevado en los pacientes de más de 40 años, con sobrepeso o con obesidad y en los fumadores actuales.

Una investigación que abarcó nueve amplios estudios epidemiológicos, con un total de 21 311 hombres y 15 991 mujeres, reveló que las personas de ambos sexos con SM tenían casi tres veces más riesgo de morir por cáncer colorrectal en comparación con aquellas sin el síndrome. Otro estudio

con 20 433 hombres y 15 149 mujeres mostró que el riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal fue 67% más alto en los hombres y 29% mayor en las mujeres que presentaban entre tres y cuatro componentes del SM.

El SM es una entidad compleja; diversos mecanismos podrían intervenir en su asociación con el aumento del riesgo de muerte por cáncer. Numerosas investigaciones revelaron que muchos de los componentes individuales del síndrome (obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión e hipertrigliceridemia) confieren mayor riesgo de cáncer, y de algunos tipos en particular. Se sabe que la obesidad representa un factor importante de riesgo de mortalidad por cáncer, por mecanismos que todavía no se comprenden por completo. Sin embargo, la resistencia a la insulina y los trastornos metabólicos asociados podrían estar involucrados en la proliferación de las células neoplásicas. La insulina, señalan los expertos, es fuertemente anabólica y estimula la proliferación celular. Las asociaciones que se encontraron en el estudio actual por lo general fueron independientes de la presencia de los factores tradicionales de riesgo.

En conclusión, la presencia de SM y el mayor número de sus componentes se asocian con un riesgo significativamente más alto de mortalidad por cáncer y, en especial, de mortalidad por cáncer de pulmón y colorrectal. En presencia de tres o cuatro componentes, el aumento del riesgo es particularmente notorio. En este estudio, sólo la hipertensión arterial no se asoció positivamente con un aumento del riesgo de muerte por cáncer. Estos resultados tienen considerables consecuencias clínicas y epidemiológicas y sobre los sistemas de salud en términos de prevención, finalizan los expertos.

 Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/resic.php/108257

Los pacientes que recibieron tratamiento por linfoma de Hodgkin presentan mayor riesgo de eventos cerebrovasculares

Journal of the National Cancer Institute
101(13):928-937, Jul 2009

Nijmegen, Países Bajos

Los pacientes tratados por linfoma de Hodgkin (LH) tienen un riesgo aumentado para padecer accidentes cerebrovasculares (ACV) y accidentes isquémicos transitorios (AIT), por esta razón es importante considerar estrategias apropiadas de tratamiento y prevención para disminuir la aparición de estos eventos.

El pronóstico de los pacientes con LH cambió y mejoró substancialmente durante las últimas décadas, y con esta mejora y el aumento de la supervivencia han aparecido complicaciones relacionadas con el trata-

miento, especialmente en pacientes jóvenes. El espectro de estas complicaciones es amplio e incluye diferentes trastornos como infertilidad, neoplasias secundarias a la radioterapia, enfermedad cardiovascular, ACV y AIT, entre otros.

El riesgo de padecer estas dos últimas complicaciones es especialmente elevado en quienes son sometidos a radioterapia a nivel de cuello, donde ambas carótidas y el corazón resultan irradiados. Además, en los individuos en quienes se utilizan drogas como tratamiento la toxicidad vascular inducida por estas puede predisponer a este tipo de eventos vasculares. Medicamentos como el 5-fluorouracilo, metotrexato, cisplatino, ciclofosfamida y L-asparaginasa se asocian con ACV agudos posiblemente por generar estados de hipercoagulabilidad en estos sujetos.

En cuanto a las mujeres, la menopausia precoz inducida por la quimiotoxicidad gonadal puede ser un factor de riesgo tardío para este tipo de complicaciones.

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó 2 201 pacientes con 5 o más años de supervivencia luego del diagnóstico de LH. Todos los participantes tenían menos de 51 años de edad y realizaron el tratamiento para LH con radioterapia o quimioterapia o ambas; los casos fueron recolectados entre 1965 y 1995, en Holanda. El objetivo del estudio fue comparar la incidencia de ACV y AIT entre estos pacientes y la población general.

El seguimiento de los pacientes fue de 17.5 años en promedio; en ese período, 96 pacientes sufrieron eventos vasculares; 55 personas tuvieron ACV, 31 AIT y 10 padecieron ambas patologías. La edad promedio de los pacientes con estas complicaciones fue de 52 años y la mayoría de las isquemias fueron por aterosclerosis de grandes vasos (36%) o tromboembolismo cardíaco (24%). Un 22% de los sujetos que sufrieron ACV isquémicos tuvieron evolución desfavorable y pronóstico poco alentador.

La incidencia de estos eventos fue siempre mayor que en la población general. Esto se observó en pacientes tratados con radioterapia en el cuello en las diferentes sesiones de tratamiento; la quimioterapia no se relacionó con un aumento del riesgo a largo plazo. Entre los demás factores de riesgo, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia se asociaron con eventos isquémicos cerebrovasculares, en tanto que la obesidad y el tabaquismo no.

En cuanto a la radioterapia, la mayor parte de los pacientes recibió la misma a nivel supradiaphragmático, cuando se realizó la terapia en manto quedaron incluidas ambas carótidas, la aorta torácica y el corazón.

Los pacientes jóvenes que sobreviven más de 5 años a un LH tratado con radioterapia (especialmente aquellos con aplicación del tratamiento en manto) tienen un riesgo dos a tres veces superior de padecer eventos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos, en relación con la población general.

Los autores consideran necesario tener en cuenta estos datos para mejorar la supervivencia y prevenir estos episodios; recomiendan tratar la hipertensión de estos individuos y cambiar el estilo de vida de los pacientes para disminuir el riesgo de ACV y AIT.

 Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/insic.php/107330

Mortalidad pediátrica asociada con la pandemia de influenza H1N1

New England Journal of Medicine 362(1):45-55
Dic 2009



Buenos Aires, Argentina

La pandemia de influenza provocada por la cepa viral H1N1 en 2009 se asoció con una mortalidad 10 veces superior a la vinculada con la influenza estacional en la población pediátrica del área metropolitana de la ciudad de Buenos Aires.

La morbilidad y la mortalidad relacionadas con la enfermedad fueron particularmente elevadas en la Argentina. Los autores realizaron una evaluación retrospectiva de los menores de 18 años internados por esta afección en seis hospitales públicos de referencia en el área metropolitana de la Ciudad de Buenos Aires entre mayo y julio de 2009.

Se identificaron 251 casos confirmados de infección por la cepa H1N1, con una tasa de hospitalización estimada en 20.9 enfermos cada 100 000 niños, en comparación con un índice de 10.3 cada 100 000 pacientes pediátricos durante la influenza estacional de 2008. Los autores señalan que el 19% (n = 47) de los niños afectados presentaba alguna coinfección viral, de las cuales la causada por el virus sincicial respiratorio fue la de mayor prevalencia. Los infectados sólo con la cepa H1N1 eran en general de mayor edad que los individuos con coinfecciones virales (p = 0.009). Se destaca que el 75% de la población de estudio tenía menos de 2 años de edad, con una proporción de lactantes menores de 1 año del 60%. La prevalencia de condiciones preexistentes se estimó en 32% (n = 81), entre las que se destacaban el asma, la inmunosupresión y las enfermedades neurológicas crónicas.

De acuerdo con los investigadores, cerca de los dos tercios de la población de estudio se presentó a la consulta más de 48 h después del comienzo de los síntomas. Entre

las manifestaciones más frecuentes descritas al momento de la internación los autores mencionan fiebre, tos, rinorrea e hipoxemia. En relación con el tratamiento, se observó que la prescripción de oseltamivir se efectuó dentro de las primeras 48 h del inicio de los síntomas en el 12% de los niños internados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y en el 13% de los afectados en las guardias pediátricas (GP). La administración de este tratamiento no modificó significativamente el riesgo de internación en la UCI (p = 0.83). Por otra parte, el 82% de los pacientes internados requirió terapia con oxígeno durante una mediana de 6 días. En coincidencia, la hipoxemia representó la causa más frecuente de hospitalización. En este contexto, el 19% de los pacientes (n = 47) requirió internación en la UCI y un 17% (n = 42) fue tratado mediante ventilación mecánica asistida. Los autores comentan que el diagnóstico previo de asma se asoció de manera significativa con un mayor riesgo de internación en la UCI (p = 0.002), al igual que el antecedente de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o de cáncer en tratamiento (p = 0.04).

En otro orden, se describió la presencia o la sospecha de neumonía bacteriana asociada en 25 sujetos. La proporción de niños que recibieron antibióticos alcanzó el 70% en las GP y el 91% en las UCI. Se afirma que el 43% de los pacientes internados en las UCI fueron medicados con corticoides, sin beneficios en la supervivencia (p = 0.60). Aunque el promedio del recuento de glóbulos blancos y de plaquetas se consideró normal al momento de la internación, la prevalencia de trombocitosis se calculó en 29%. En relación con las radiografías de tórax, los expertos aseguran que fue posible evaluar 92 imágenes de 76 pacientes, con una prevalencia global de neumonía del 78%.

Por otra parte, hacen hincapié en que la mortalidad de los niños internados alcanzó el 5% (n = 13, mediana de edad = 19 meses). Se destaca que 12 de los 13 sujetos fallecidos no presentaban coinfección por otros virus. La mediana de duración de la enfermedad antes del fallecimiento se estimó en 5 días, si bien el 23% de los individuos fallecieron dentro de los primeros 3 días del inicio de los síntomas. El 62% de las defunciones fueron atribuidas a hipoxemia refractaria y el 69% de los fallecidos (n = 9) padecían enfermedades respiratorias o neurológicas preexistentes asociadas con mayor mortalidad.

Se propone la educación de la población y de los profesionales para el rápido reconocimiento de los casos y el inicio precoz del tratamiento antiviral.

De este modo, los investigadores aseguran que la infección por la cepa H1N1 se vinculó con índices pediátricos de mortalidad 10 veces superiores a los relacionados con la influenza estacional.

 Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/insic.php/111062

Remita su carta a expertos.siic@siicsalud.com. El estilo de redacción puede consultarse en www.siic.infolinst-castellano.htm

Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, Barcelona 2009



Sr. Editor

Hay tres estudios que la cardiología mundial ha observado con mayor atención de los presentados en el reciente Congreso Europeo.

En el estudio PLATO, el ticagrelor entusiasma como alternativa al clopidogrel, hoy por hoy un fármaco insustituible para el manejo de los síndromes coronarios agudos, pero que tiene sus bemoles, en especial, el riesgo de hemorragia cuando el paciente requiere cirugía. El ticagrelor podría competir también con el prasugrel, que parecía iba a reemplazar al clopidogrel y que paradójicamente podría sufrir la llegada de un nuevo competidor poderoso.

También parece auspicioso el dabigatrán en la fibrilación auricular, como alternativa a los dicumarínicos, que la industria parece decidida a eliminar, pero que resisten. Esperemos que corra mejor suerte que su antecesor, el ximelagatrán, que también tuvo un arribo auspicioso, pero fue rápidamente retirado del mercado por sus efectos colaterales, en especial por su hepatotoxicidad.

Un párrafo final para el estudio MADIT-CRT. Creo que el mensaje de este estudio no es que deba implantarse resincronizadores a cualquier paciente con insuficiencia cardíaca (IC) y disfunción ventricular. Pero sí estoy convencido de que no podemos esperar a que el paciente tenga un cuadro de IC refractaria a todo para empezar a pensar en resincronizarlo, como es práctica común en nuestro medio, porque en ese estado es poco probable que el resincronizador sea de utilidad. Me parece que éste es un mensaje útil para nuestra práctica clínica.

Dr. Marcelo Trivi
Médico Cardiólogo
Director Científico de *Quid Novi*

Eclampsia y síndrome HELLP

Sr. Director

He leído con sumo interés el artículo publicado en www.siicsalud.com/des/expertocompleto.php/91905 y le escribo para hacerle llegar algunas consideraciones.

Se trata de una acotada revisión acerca del tratamiento de la eclampsia y el síndrome HELLP. La opinión vertida por el experto acerca de la curación de la eclampsia o del síndrome HELLP cuando se termina el embarazo es controvertida. El 25% de las eclampsias debutan en el puerperio. En cuanto a la clasificación de la preeclampsia en leve y grave, no estoy de

acuerdo. El daño endotelial nunca es leve, por lo tanto, la preeclampsia debe considerarse moderada o grave.

Es muy interesante la profundización sobre la acción del sulfato de magnesio. Podrían discutirse los esquemas terapéuticos y la utilidad de determinar los niveles de magnesemia.

Amerita ser leído; aun cuando presenta algunos puntos discutibles, el concepto general es bueno.

Dra. Graciela Scagliotti
Obstetricia
Hospital General de Agudos "Dr. Ignacio Pirovano", Buenos Aires, Argentina
Directora Científica TD Obstetricia y Ginecología

Agradecimiento

Sr. Director:

De mi mayor estima

Agradezco vuestra carta del 1 de este mes, en la que me comunican la celebración por los 30 años de labor informativa de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica sobre temas científicos en medicina.

También agradezco la invitación a participar en el número especial del aniversario y la acepto muy gustosamente. Enviaré una actualización sobre "El enfoque del ginecólogo en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis".

Aprovecho esta comunicación para felicitarlos por la excelente actividad que desarrollan, ocupando un lugar preferencial como entidad difusora de adelantos y conocimientos médicos en Iberoamérica. Desde ya, los saludo muy atentamente.

Prof. Dr. Roberto Tozzini
Ginecología, Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Rosario
Rosario, Argentina

Acerca de las lesiones de vías biliares poscolecistectomía

Sr. Editor:

Tengo el agrado de dirigirme a usted con el fin de hacerle llegar mis comentarios acerca del trabajo "Incremento del factor de crecimiento transformante beta en las lesiones de vías biliares luego de la colecistectomía" publicado en *Salud(i)Ciencia* 17(4):338-347, 2010.

La lesión de la vía biliar es una complicación temida por los cirujanos debido al abanico de problemas que suscita a *posteriori*. Creo que se explica en forma clara el aumento significativo, tanto sérico como a nivel del tejido hepático, del factor de crecimiento transformante beta (TGFB) en los pacientes que fueron sometidos a una colecistectomía y presentaron luego una obs-

trucción completa de las vías biliares. Existen, sin embargo, ciertos aspectos formales del estudio que no me resultan del todo claros. En primer lugar, creo que sería importante conocer cuáles fueron los criterios de inclusión y exclusión de los participantes; puesto que si algunos padecieran hepatitis C, por ejemplo, el perfil de citocinas y otros mediadores de fibrosis tisular e inflamación podría ser muy diferente. En segundo lugar, sería interesante poder comparar los resultados con un grupo control que haya sido expuesto al mismo procedimiento, en este caso la colecistectomía.

Por último, el autor propone que "(...) surge la necesidad de vigilar de cerca y por largo tiempo a los pacientes con lesión de la vía biliar para detectar oportunamente alguna complicación y evitar la cirrosis biliar secundaria".

Considero que los datos aportados por este estudio de corte transversal no serían suficientes para efectuar este tipo de afirmación. Para concluir, pienso que este trabajo puede sentar las bases para el desarrollo de otros que estudien la sensibilidad y especificidad del TGFB como marcador predictivo de fibrosis hepática.

Sin otro particular, lo saluda cordialmente

Natalia S. Causada Calo
Médica
Buenos Aires, Argentina

Medicina para y por Residentes



Sr. Director Editorial

He recibido la publicación *Medicina para y por Residentes* 1.1 y me resultó muy interesante el artículo "Evaluación cardiovascular perioperatoria de pacientes candidatos a la

cirugía no cardíaca". Hace referencia a la evaluación de la capacidad funcional, la cual es fácilmente aplicable a la práctica médica, ya que con sólo dos preguntas se puede clasificar a los pacientes según MET. Es de suma importancia la reafirmación del uso de betabloqueantes en la cirugía y la no suspensión del tratamiento para evitar las complicaciones.

Con respecto a la troponina, me parece muy útil que no se la utilice en forma rutinaria en el posoperatorio, ya que se trata de un marcador inespecífico, y sí tener en cuenta sus valores cuando se presenten manifestaciones clínicas de isquemia y alteraciones electrocardiográficas.

Carolina Giampieri
Médica Residente de Clínica Médica
Hospital Interzonal General de Agudos "San José"
Pergamino Buenos Aires

Instrucciones para los autores

1. Extensión

Artículos Originales y Revisiones

Presente su artículo en dos versiones u opte por una sola versión (*):

1) La primera versión será publicada en www.sicisalud.com/ (ISSN 1667-9008).

El límite de extensión del texto será de 5 000 palabras.

2) La segunda versión será editada en las colecciones impresas de SIIC: *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos* o las que correspondan.

La extensión de la segunda versión será de 1 500 a 3 000 palabras.

Incluya el número total de palabras que contiene su trabajo al comienzo del cuerpo del texto.

Si desea adjudicarle una mayor extensión a su artículo porque evalúa que el tema lo amerita, por favor, solicítelo por correo electrónico.

Tanto para los Artículos Originales como para las Revisiones, el resumen, las palabras clave, las tablas y las referencias bibliográficas no están incluidos dentro de los límites de extensión.

(* **Si opta por escribir una sola versión no deberá superar las 3 000 palabras.**

2. Idioma

El trabajo estará escrito en español.

3. Autores

Incluya los datos completos del autor principal y su título académico, así como a la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente. De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos. Pueden incluirse hasta seis autores.

4. Carta de presentación

Los artículos deberán enviarse con una carta de presentación firmada por los autores. Las cartas deberán dirigirse a:

Prof. Rosa María Hermitte

Directora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

5. Resumen

El artículo se acompañará con un resumen escrito en español de alrededor de 200 palabras. Tenga en cuenta que la longitud del resumen es de especial valor para los editores y usuarios de literatura virtual.

Abstract. Traduzca el resumen y el título del trabajo al idioma inglés. Esto permitirá difundir su trabajo entre todos aquellos profesionales que no leen español ni portugués e ingresan diariamente a nuestro sitio.

Si no está seguro de su traducción hágala revisar por un experto en lengua inglesa.

SIIC cuenta con servicio de traducción, que se pone a disposición de aquellos autores que lo requieran.

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) adhiere a los tratados internacionales de aceptación de manuscritos y, como regla, está indicado el envío del **abstract** por parte del autor. Por otra parte, la publicación de una versión en inglés del resumen de su trabajo le permitirá que éste sea indexado en ese idioma por las bases de datos que catalogan *Salud(i)Ciencia*, lo cual le traerá aparejada una mayor difusión en el mundo angloparlante.

6. Título abreviado para cabeza de página (Opcativo)
Mencione el tema principal que aborda su artículo en no más de 10 palabras.

7. Especialidades (Opcativo)

Mencione la especialidad principal y las especialidades relacionadas con su artículo.

8. Esencia (Opcativo)

Redacte, en no más de tres líneas, una esencia o conclusión resumida de su trabajo.

9. Palabras clave y siglas

Incluya hasta cinco palabras clave de su trabajo, en español o portugués e inglés, para facilitar su posterior clasificación. Estas palabras clave deben presentarse de acuerdo con *Descritores de Ciencias da Saúde (DeCS)* y *Medical Subject Headings (MeSH)*.

No se admiten siglas en el título y, en lo posible, deben evitarse en el resumen. En el texto se utilizará la menor cantidad de siglas posible. La definición completa de la sigla deberá anteponerse a su primer uso en el texto, con la excepción de las unidades de medida estándar.

Lista alfabética de siglas. Si las siglas son poco usuales o novedosas deberá incluir una lista alfabética y su respectiva definición.

10. Citas bibliográficas

Las referencias deben enumerarse en forma consecutiva de acuerdo con la cita en el texto y citadas como superíndices. Las referencias deben ser citadas todas al final del artículo según el estilo Vancouver.

1- Orden. Tipo de referencia: autores, título del artículo, abreviatura del título de la publicación, año, volumen, páginas.
2- Los apellidos y las iniciales de los autores irán completos. Incluya todos si son seis autores. Si son más de seis, incluya tres autores seguidos por la abreviatura "y col..."

Instrucciones completas en:

[www.sicisalud.com/
instrucciones_sic_web.html](http://www.sicisalud.com/instrucciones_sic_web.html)

Ante cualquier inquietud, comuníquese a:
expertos.sic@sicisalud.com o por teléfono al 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Instruções para os autores

1. Extensão

Artigos

Apresente seu artigo em duas versões:

1) A primeira versão será publicada em www.sicisalud.com/ (ISSN 1667-9008).

O limite de extensão do texto será de 5 000 palavras.

2) A segunda versão será editada nas coleções impressas de SIIC: *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabalhos Destacados* ou as que correspondam.

A extensão da segunda versão será de 1 500 a 3 000 palavras.

Inclua o número total de palavras que seu trabalho contém no começo de cada versão.

Acrescente as palavras-chaves.

Se você optar por escrever uma só versão, esta não deverá superar as 3 000 palavras.

O resumo, as palavras-chaves, as tabelas e as referências bibliográficas não estão incluídos dentro dos limites de extensão.

2. Idioma

O trabalho estará escrito em espanhol ou em português.

3. Autores

Inclua os dados completos do autor principal e seu título acadêmico, assim como a função e o lugar onde trabalha.

Se contar com co-autores, por favor, inclua também os respectivos dados completos.

Límite de autores: para os Artigos Originais serão aceitos até 6 autores.

4. Carta de apresentação

Os artigos devem ser remetidos com uma carta de apresentação que deve estar assinada pelos autores.

As cartas devem ser endereçadas a:

Prof. Rosa Maria Hermitte

Directora do Programa de Educação Médica Continua (PEMC-SIIC)

Sociedade Iberoamericana de Informação Científica

5. Resumo

O artigo será acompanhado por um resumo escrito em espanhol ou português com cerca de 200 palavras. Leve em consideração que a longitude do resumo é de especial valor para os editores e usuários de literatura virtual.

Abstract. Traduza o resumo e o título do trabalho ao idioma inglês. Isto vai permitir difundir seu trabalho entre todos os profissionais que não lêem espanhol nem português e diariamente acessam nosso site. A publicação de uma versão em inglês de seu resumo vai permitir que este seja indexado nesse idioma pelas bases de dados que catalogam *Salud(i)Ciencia*, o que vai lhe trazer ao mesmo tempo uma maior difusão no mundo de fala inglesa.

Se não estiver seguro de sua tradução peça que seja revisada por um especialista na língua inglesa.

Por outro lado, SIIC conta com um serviço de tradução, que se coloca à disposição dos autores que o requeriam.

6. Título abreviado para o cabeçalho de página

Mencione o tema principal que aborda seu artigo em não mais que 10 palavras.

7. Especialidades

Mencione a especialidade principal e as especialidades relacionadas com seu artigo.

8. Essência

Escreva, em não mais que três linhas, uma essência ou conclusão resumida de seu trabalho.

9. Palavras-chaves e siglas

Inclua pelo menos 5 (cinco) palavras-chaves de seu trabalho, em espanhol ou português e inglês, para facilitar sua posterior classificação. Estas palavras-chaves devem ser apresentadas de acordo com *Descritores de Ciências da Saúde (DeCS)* e *Medical Subject Headings (MeSH)*.

São admitidas siglas padronizadas. Não são admitidas siglas no título e, no possível, devem ser evitadas no resumo. No texto se utilizará a menor quantidade possível de siglas. A definição completa da sigla deverá ser colocada antes de seu primeiro uso no texto.

Lista Alfabética de Siglas. Se as siglas são pouco usuais ou novas, deverá ser incluída uma lista alfabética e sua respectiva definição.

10. Referências bibliográficas

As referências devem ser numeradas consecutivamente por todo o texto e citadas como numerais supra-escritos. As referências devem ser todas citadas no final do artigo seguindo o estilo Vancouver:

- 1) Ordem: Tipo de referência, autores, título do artigo, abreviatura do título da publicação, ano, volume, páginas.
- 2) Os sobrenomes e as iniciais dos autores irão completos. Inclua todos se são seis autores. Se são mais de seis, inclua três autores seguidos pela abreviatura "e col..."
- 3) As abreviaturas das revistas médicas devem ser escritas de acordo com o *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>) e as normas de Vancouver
- 4) Trabalhos não publicados, trabalhos em realização e comunicações pessoais não devem ser usados como referências mas somente mencionados no texto
- 5) Artigos de jornal em processo editorial, artigos em livros editados e...

Instruções completas na:

[www.sicisalud.com/
instruccoes_sic_web.htm](http://www.sicisalud.com/instruccoes_sic_web.htm)

Caso surja qualquer dúvida, comuníque-se com
expertos.sic@sicisalud.com, ou por telefone 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Guidelines for authors

1. Extension

Original Articles and Reviews

Submit your paper in two versions of different length or choose to submit only one (*):

1. Long version: to be published in SIIC's website www.sicisalud.com (ISSN 1667-9008).

Long version manuscripts should not exceed 5,000 words.
2. Short version: to be published in the printed collections of SIIC - *Journal Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos*, *Temas Maestros*, etc.).

Short version manuscripts length is of 1,500 to 3,000 words.

If you wish to write your article in more words than the limits proposed because you believe the subject deserves it, please, ask for a length extension authorization.

The length for both the long and short versions does NOT include the abstract, the key words, the tables and figures and the bibliography.

Provide a word count at the beginning of the text.

(* **If you prefer to write only one version, it must not exceed 3,000 words.**

2. Language and style

The manuscript should be written in English. Manuscripts are then translated into Spanish by SIIC and edited both in Spanish and in English.

Authors who are unsure of proper English usage should have their manuscripts checked by someone proficiency in the English language.

Manuscripts might be rejected on the basis of poor English or lack of conformity to accepted standards of style.

If your native language is other than English you can include, if you wish, another version of your work in your native language. It would then be published in three languages.

3. Author/s

Include academic degrees, first names and last names of author and co-authors (if any).

Include the name and full location of the department and institution where you work.

Provide the name of the department/s and institution/s to which the research should be attributed.

No more than six co-authors may be included.

4. Covering letter

Manuscripts should be submitted with a covering letter that should be signed by the author and co-author/s (if any).

Letters should be addressed to:

Prof. Rosa Maria Hermitte

Directora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

5. Abstract

Articles should be accompanied by an abstract written in English.

The abstract should consist of one paragraph of about 200 words. Have in mind that the abstract is of particular value to editors and users of computer-based literature. Provide a word count for the abstract.

If your native language is other than English you may include an abstract written in your vernacular language.

6. Running title (Optional)

Mention in no more than 10 words the main subject of your article.

7. Specialties (Optional)

Mention the main specialty and other specialties related to your manuscript.

8. Essence (Optional)

Provide, in no more than three lines, the essence or succinct conclusion of your article.

9. Key words and abbreviations

Provide up to 5 (five) key words under which the paper should be indexed. Key words should be written according to *Medical Subject Headings (MeSH)*.

Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Alphabetical list of abbreviations. Authors should provide an alphabetical list of the non-standard abbreviations used and the term they stand for.

10. References

References should be numbered consecutively throughout the text and cited as superscript numerals. References should be cited in full at the end of the article following Vancouver style:

- 1- Order: Type of reference (journal article, journal article in press, article in edited book, abstract), authors, article title, journal title abbreviation, year, volume, number, pages.
- 2- The names and initials of authors should be given in full. If they are six authors, they should all be included. If they are more than six, include three authors followed by *et al*.
- 3- Medical journal abbreviations should follow Index Medicus usage (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html) and Vancouver Style.
- 4- Unpublished work, work in preparation or personal communications should not be used as references but can be mentioned in the text.
- 5- Journal article in press, articles in edited books and abstracts presented in congresses can be used. If references link to a journal's website, SIIC may...

Complete guidelines in:

[www.sicisalud.com/
guidelines_sic_web.htm](http://www.sicisalud.com/guidelines_sic_web.htm)

For further information or inquiries, please contact experts.sic@sicisalud.com or call to telephone number (0054 11) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

 **10° Encuentro Sociedad Latinoamericana de Rehabilitación de la Cara y Prótesis Bucomaxilofacial**
Sociedad Latinoamericana de Rehabilitación de la Cara y Prótesis Bucomaxilofacial
La Habana, Cuba
15 al 18 de junio de 2010
Correo electrónico: mcimeq@infomed.sld.cu
Dirección de Internet: www.sld.cu/sitios/protesis
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10111003

 **15 Congreso Científico Internacional CNIC-2010**
Centro Nacional de Investigaciones Científicas
La Habana, Cuba
28 de junio al 1 de julio de 2010
Correo electrónico: blanca.hung@cnic.edu.cu
Dirección de Internet: www.cnic.edu.cu
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10114000

 **26th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop**
International Papillomavirus Society
Montreal, Canadá
3 al 8 de julio de 2010
Correo electrónico: info@iseventsolutions.com
Dirección de Internet: www.ipvsoc.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09309000

 **Innovación en Cardiología y Medicina Vasular**
Monterrey, México
19 al 21 de agosto de 2010
Correo electrónico: marcos.ibarra@itesm.mx
Dirección de Internet: www.icmv.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10222000

 **ESC Congress 2010**
European Society of Cardiology
Estocolmo, Suecia
28 de agosto al 1 de septiembre de 2010
Correo electrónico: congress@escardio.org
Dirección de Internet: www.escardio.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09814000

 **39th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology**
American College of Clinical Pharmacology
Baltimore, Estados Unidos
12 al 14 de septiembre de 2010
Correo electrónico: sue@accp1.org
Dirección de Internet: www.accp1.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10114001

 **49th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology**
European Society for Paediatric Endocrinology
Praga, República Checa
22 al 25 de septiembre de 2010
Correo electrónico: congrex@congrex.se
Dirección de Internet: www.congrex.com

 **The World Congress on Controversies in Gastroenterology & Liver Diseases (C-GOLD)**
Berlín, Alemania
23 al 26 de septiembre de 2010
Correo electrónico: info@comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09513002

 **Congreso Argentino de Urología 2010**
XL Congreso de la FAU-XLVII Congreso de la SAU
Federación Argentina de Urología
Córdoba, Argentina
12 al 15 de octubre de 2010
Correo electrónico: fau@fau.org.ar
Dirección de Internet: www.fau.org.ar
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10416017

 **36th Annual Meeting ISPAD**
International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes
Buenos Aires, Argentina
27 al 30 de octubre de 2010
Correo electrónico: secretariat@ispad.org
Dirección de Internet: www.ispad.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10118002

 **The 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility**
ComtecMed
Berlín, Alemania
4 al 7 de noviembre de 2010
Correo electrónico: cogi@comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09907029

 **14th Asian Oceania Congress of Endocrinology**
Malaysian Endocrinology & Metabolic Society
Kuala Lumpur, Malasia
1 al 5 de diciembre de 2010
Correo electrónico: aoce2010@console.com.my
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09112000

 **The International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics - ASIA**
Macao, China
9 al 12 de diciembre de 2010
Correo electrónico: isopt@isopt.net
Dirección de Internet: www.paragon-conventions.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10112000

 **XII Simposio Sobre Trastornos Bipolares**
Barcelona, España
28 de enero de 2011
Correo electrónico: info@verummedica.com
Dirección de Internet: www.verummedica.com

«Una mujer rica hubiera sido rodeada por médicos...»

De *Conversaciones con Alicia Moreau de Justo y Jorge Luis Borges*, por Blas Alberti, Mar Dulce, Buenos Aires, 1985.

La doctora Alicia Moreau de Justo se graduó de médica en 1913. Había cursado el sexto año de estudios en la sala de Ginecología del viejo Hospital de Clínicas, en Buenos Aires, y el séptimo, y entonces último, en la sala de Clínicas del mismo establecimiento. En 1979 narró parte de su rica trayectoria profesional al antropólogo Blas Alberti, profesor de la Universidad de Buenos Aires, director de la Escuela de Estudios Sociales, investigador y publicista.

Blas Alberti: ¿Por qué no cuenta una [anécdota]?

Dra. Moreau de Justo: Les voy a contar dos historias, vividas en el hospital. Una tuvo lugar en la sala misma. Había una pobre mujer que tenía una infección de los ovarios, del útero, debida a la blenorragia, enfermedad muy frecuente entonces, mucho más que ahora, todavía. Cuando yo atendí a esa mujer la primera vez, encontré una mujer joven, bastante linda, totalmente abandonada, desesperada, sin saber lo que le pasaba. Porque era un animal. Esos pobres seres eran verdaderamente animales sexuales. Puede ser que allí hubiera algún recuerdo de su infancia, alguna cosa. Pero era terrible el descenso intelectual y moral de esos pobres seres.

Entonces, yo lo único que me atreví a hacer antes de elaborar un diagnóstico, fue darle inyecciones para calmarle el dolor. Y cuando se las di le hablé, la tranquilicé y nos hicimos bastante amigas. ¡Qué extraña amistad! ¿No es cierto?

(Risas.) Y allí tenía yo una enfermera muy buena. Todavía al contarles esto la recuerdo, se me aparece ante mi memoria. ¿Cómo me ayudaba esta mujer! Y un día, cuando ella, la enferma, ya había mejorado, vi acercarse un hombre que la venía a visitar y quería que ella se levantara y saliera del hospital. Y yo tuve con él algunas palabras –muy correctas– diciéndole que no estaba todavía curada, que era necesario que permaneciera más allí.

Entonces él se fue bastante fastidiado, pero quería que saliera de una vez y se lo decía a ella en tono imperioso. Entonces yo me pregunté: «Este tipo, ¿quién es? No puede ser el padre, no puede ser el marido». Y la enfermera me dijo entonces que era el dueño de la casa de prostitución. Bueno, eso me indignó de tal modo, que ese hombre, si yo hubiera podido hacerle algo, le hubiera aplicado un tratamiento quirúrgico. Ustedes se imaginan cuál era la cirugía que yo le hubiera aplicado. Aunque él no era el que trabajaba con esa mujer, la utilizaba, la vendía.

Y la otra, muy distinta, es ésta, que me ha quedado tan grabada que la tengo todavía –cuando se los cuento– presente



Alicia Moreau de Justo (1885-1989) fue la esposa del doctor Juan B. Justo, fundador del Partido Socialista argentino en 1896.

en mi memoria. Cuando el enfermo llegaba iba a la sala en donde se lo recibía y se le hacía un primer examen, para derivarlo a una u otra sala, según lo que tuviera.

Era mi día de guardia. Veo una pobre mujer, ya entre cuarenta y cincuenta años pero sumamente desmejorada, que estaba sentada sobre los escalones que conducían a esa sala, sala de guardia. La hice entrar y entonces me contó que ella era sanjuanina y que había venido de San Juan [provincia del oeste de la Argentina, a más de 1 000 km de Buenos Aires, N. de R.] para hacerse curar, que no tenía familia aquí, que toda su familia la había dejado allá, que andaba perdiendo sangre. Entonces yo le hice un rapidísimo examen y me di cuenta que tenía un tumor uterino que ya estaba en las últimas. Entonces la hice entrar en la sala, sabiendo que era imposible operarla; pero no la podía dejar en la calle. La hice sentar, acostarse, le expliqué a la enfermera que me ayudaba lo que había que hacer. Le di una inyección para calmarla, alimentos, en fin, lo que se podía hacer. A la mañana siguiente me encontré con mi jefe, muy enojado conmigo. ¿Por qué había yo recibido a esa mujer, que yo debía saber que era inoperable? Le conté la historia. No la podía echar a la calle. «Bueno, tómela de secretaria y arréglese con ella». El hombre no era malo (...)

Y entonces hablé con esa enfermera y le dije: «¿Qué podemos hacer con ella? Vamos a calmarla, a tranquilizarla, a pasarla un día o dos, que por lo menos el cansancio del viaje y la mejor alimentación... Y después vamos a buscar dónde llevarla». Había entonces un hospital que ahora ha desaparecido, donde se mandaban todos los incurables. Yo no podría ahora localizarlo, porque son recuerdos de tantos años... si no hace setenta años...

Y no solamente me impresionó, me dio lástima, sino que me indignó el comprender que el servicio hospitalario tenía, forzosamente, muchísimas deficiencias. Y entonces esa enfermera, muy buena, la llevó. Yo pagué el coche para llevarla, le hice un pequeño regalo a la enfermera y se fue así. A morir. Indudablemente, pensaba yo, el cadáver habría ido a parar al anfiteatro del hospital y habrá ido a parar a la basura. Es decir que tuve la sensación, allí, de lo que es el final de ciertas vidas. Una mujer así, rica, hubiera sido rodeada por médicos, llevada a una sala para que fuera operada, todo le habrían dado para, por lo menos, aliviar su sufrimiento físico y moral. Esa pobre mujer había tenido que viajar desde San Juan. Yo me imaginaba lo que había sido ese viaje sentada, porque entonces no se habría podido pagar un camarote. Y cómo fue el final, soportando el dolor y la hemorragia durante ese viaje, un día y una noche por lo menos.

Entonces, la idea de la injusticia social, de las tremendas deficiencias que tiene nuestra organización social me hirieron profundamente y me convencieron, cada vez más, que la sociedad tiene que ser transformada y que esas injusticias, esas deficiencias, no deben existir. Aparte del perfeccionamiento científico, profesional, que permite un examen mucho más temprano, como se ha llegado a hacer y actualmente se hace, y todo lo que se puede hacer ahora para evitar la enfermedad, para prevenir, etcétera. Pero aparte de eso era esa sociedad en donde esa desgraciada mujer había tenido que vivir. Y pensé que tal vez las sociedades animales eran menos crueles que la nuestra.