



## Cefaleas crónicas: patogenia, clínica y tratamiento

*Alrededor del 5% de la población padece de cefaleas durante más de 15 días por mes; esta situación implica un elevado costo personal y social.*

Bibiana Saravia, Columnista experta, Buenos Aires, Argentina.  
Sección Expertos invitados, Pág. 713



## Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

los principales entre la oferta masiva de información.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

informação no lugar e momento em que ela se produz.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Versión en portugués, colaboración:  
Nelson P. Bressan

Secretario de Redacción SIIC (portugués)

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

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

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

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

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

Dispose d'un comité de rédaction médical qualifié.

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

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

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

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

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

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

## Misión y Objetivos

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

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

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

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

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

La revista adhiere a los principales consensos y requisitos internacionales que regulan la producción autoral y editorial de documentación científica biomédica. Somete su contenido a revisión científica, externa e interna.

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

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

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

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

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

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

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



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

Imágen de tapa: Gerardo Aragón, «Medusa», arte digital (*net art*) sobre papel, 2010.

Pág. 756 - Adolfo Vásquez Rocca, «Historia de la clínica», óleo sobre tela, 2009; pág. 760 - Bertha

Gio, «A la hora de la comida...», técnica mixta sobre madera, 2009; pág. 782 - Vera André,

«El plan», técnica mixta sobre tela, 2011; pág. 784 - Fabiana Peña Pacheco, «Muñecas de papel»,

técnica mixta, 2010; pág. 788 - Roc V, «La influenza», detalle, acrílico sobre tela, 2009..

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



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, conflictos de interés, etc.



Artículo completo en [www.siic.info](http://www.siic.info)

### Descripción administrativa

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

#### Suscripción anual

Argentina (pesos argentinos): Institucional, \$590; Profesionales, \$390; Residentes, \$280.

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

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

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

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

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

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

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

[i+d@siicsalud.com](mailto:i+d@siicsalud.com), tel.: +54 11 4343 5767.

#### Reproducciones de contenido

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

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

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC),

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

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

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

# Salud*i*Ciencia

órgano oficial de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica  
(SIIC)

Año XVIII, Volumen 18, Número 8 - Marzo 2012

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

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



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

Rafael Bernal Castro  
Director Editorial

Prof. Rosa María Hermitte  
Directora PEMC-SIIC

Prof. Dr. Marcelo Corti  
Dirección Científica

## Consejo Editorial (Editorial Board)

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

- Prof. Dr. Elías N. Abdala**, Psiquiatría, Psiconeuroendocrinología. Profesor Titular, Universidad del Salvador, Buenos Aires (BA), Argentina (Arg.).
- Dr. Miguel Allevato**, Dermatología. Profesor Titular de Dermatología, Fundación Barceló, BA, Arg.
- Prof. Dr. Michel Batlouni**, Cardiología. Professor de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil.
- Prof. Dr. Pablo Bazerque**, Farmacología. Profesor Extraordinario Emérito, Universidad de Buenos Aires (UBA), BA, Arg.
- Dra. Daniela Bordalejo**, Psiquiatría, Medicina Legal. Miembro del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Itzhak Brook**, Pediatría. Profesor de Pediatría, Departamento de Pediatría, Georgetown University School of Medicine, Washington DC, EE.UU.
- Dr. Oscar Bruno**, Endocrinología. Profesor Titular Consulto de Medicina, Facultad de Medicina, UBA, Director Científico TD Neuroendocrinología, BA, Arg.
- Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi**, Medicina Interna. Decano de la Facultad de Medicina, UBA, miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dr. Rafael Castro del Olmo**, Traumatología. Hospital Universitario de la Clínica de la Virgen de la Macarena, Sevilla, España.
- Dr. Juan C. Chachques**, Cirugía Cardiovascular. Director de Investigación Clínica y Quirúrgica del Departamento de Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Poincaré y Broussais, París, Francia.
- Prof. Dr. Reinaldo Chacón**, Oncología. Director Académico, Jefe Servicio de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, BA, Arg.
- Dr. Boonsri Chanrachakul**, Obstetricia. Profesor Adjunto y Consultor, Especialista en Medicina Materno Fetal. Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tailandia.
- Dr. Luis A. Colombato**, Gastroenterología, Hepatología. Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Británico de Buenos Aires, BA, Arg.
- Prof. Dr. Marcelo Corti**, Infectología. Jefe de División VIH/SIDA, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, BA, Arg.
- Dr. Carlos Crespo**, Cardiología, Consultor del Servicio de Cardiología, Hospital Italiano Garibaldi, Rosario, Arg.
- Dr. Jorge Daruich**, Hepatología. Jefe de Hepatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA; Director Científico Colección Temas Maestros (TM) Hepatitis, BA, Arg.
- Prof. Dra. Perla David Gálvez**, Pediatría. Profesora Asociada de Pediatría, División Ciencias Médicas Sur; Neuróloga Infantil, Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Dr. Eduardo de la Puente**, Farmacología, Medicina Farmacéutica. Miembro de la Comisión Directiva de SAMEFA, BA, Arg.
- Prof. Dr. Raúl A. De Los Santos**, Clínica Médica. Director Profesor Consulto, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dr. Ricardo del Olmo**, Neumonología. Director Científico TD Medicina Respiratoria, BA, Arg.
- Dra. Blanca Díez**, Pediatría. Comité de Oncología, Sociedad Argentina de Pediatría, BA, Arg.
- Dr. Bernardo Dosoretz**, Oncología. Comité de Radioterapia de la Asociación Médica Argentina, BA, Arg.
- Dr. Ricardo Drut**, Anatomía Patológica y Pediatría. Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Arg.
- Dr. Gastón Duffau Toro**, Pediatría. Profesor Titular de Pediatría, Director de Investigación para Médicos en el Programa de Especialización en Pediatría, Presidente de la Comisión de Evaluación Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Dr. Juan Enrique Duhart**, Medicina Interna. Profesor consultor, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dr. Roberto Elizalde**, Ginecología. Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires; Director Científico TD Obstetricia y Ginecología, BA, Arg.
- Prof. Dr. Miguel Falasco**, Clínica Médica. Vicepresidente de la Asociación Médica Argentina; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Prof. Dr. Germán Falke**, Pediatría. Profesor Consulto, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Andrés J. Ferreri**, Oncología. Departamento de Radioquimioterapia, San Raffaele H Scientific Institute, Milán, Italia.
- Dr. Juan Gagliardi**, Cardiología. Coordinador de Unidad Coronaria de la Clínica del Sol; Director Científico TD Factores de Riesgo, BA, Arg.
- Dr. J. G. de la Garza Salazar**, Oncohematología. Ex Presidente del Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México.
- Dra. Estela Raquel Giménez**, Toxicología Clínica, Farmacovigilancia. Presidenta Honoraria de Sociedad Argentina de Farmacovigilancia; Consultora Honoraria, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez; Profesora Consulta, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dra. Rosália Gouveia Filizola**, Endocrinología. Profesora Adjunta IV de Endocrinología, Hospital Universitário Lauro Wanderley. Universidad Federal da Paraíba UFPB, Joao Pessoa, Brasil.
- Prof. Dr. Alcides Greca**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 1ª Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dra. Liliana Grinfeld**, Cardiología. Ex Presidente y actual miembro de la Fundación Cardiológica Argentina, Jefe del Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista, Hospital Italiano; Consultora Honoraria Fundación Favaloro, BA, Arg.; Reviewer de la American Heart Association, Dallas, EE.UU.
- Prof. Em. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell**, Cirugía. Director Honorario, Centro de Entrenamiento, Servicio de Cirugía General, Hospital Dr. Carlos A. Bocalandro; Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Alfredo Hirschon Prado**, Cardiología. Rosario; Director Ejecutivo TD Cardiología, BA, Arg.
- Dr. Rafael Hurtado**, Hematología. Hematólogo titular, Director General Hematología-Oncología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.
- Dr. Mark R. Hutchinson**, Medicina del Deporte, Cirugía Ortopédica. Director del Servicio de Medicina del Deporte, Universidad de Illinois, Department of Orthopaedics, Chicago, EE.UU.
- Prof. Dr. Roberto Iérmoli**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 4ª Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Prof. Dr. León Jaimovich**, Dermatología. Maestro de la Dermatología, Ex Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología UBA, BA, Arg.
- Dr. Gary T. C. Ko**, Endocrinología. Director del Centro Endocrinológico y de Diabetes, Departamento de Medicina, Nethersole Hospital, Tai Po, NT, Hong Kong, China.
- Dra. Vera Koch**, Pediatría. Jefe de Unidad de Nefrología Pediátrica. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidad de São Paulo, San Pablo, Brasil.
- Dr. Miguel A. Larguía**, Pediatría. Jefe de División Neonatología del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, BA, Arg.

**Dr. Oscar Levalle**, Endocrinología. Jefe del Servicio de Endocrinología, Área de Investigación del Comité Docencia e Investigación, Hospital Durand; Director de la Carrera de Endocrinología, Facultad de Medicina, UBA; Director Científico Claves de Endocrinología, BA, Arg.

**Dr. Daniel Lewi**, Oncología. Servicio de Oncología, Hospital General de Agudos Dr. J. A. Fernández; Director Científico TD Oncología, BA, Arg.

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

**Dr. Javier Lottersberger**, Decano, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Arg.

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

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

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

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

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

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

**Dr. José María Méndez Ribas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología y Director del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

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

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

**Dr. Oscar Morelli**, Nefrología. Sociedad Argentina de Medicina Interna; Hospital Francés, BA, Arg.

**Prof. Dra. Amelia Musacchio de Zan**, Psiquiatría. Directora de la Comisión de Psiquiatría del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos (CCPM); Directora de la Carrera de Especialización en Psiquiatría, Unidad Académica Hospital Borda, Facultad de Medicina, UBA; Directora Científica Claves de Psiquiatría, BA, Arg.

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

**Dr. Yasushi Obase**, Dermatología y Alergia. Post doctoral fellow, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki. Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japón.

**Prof. Dr. Domingo Palmero**, Neumotisiología. Profesor Titular de Neumotisiología, Universidad del Salvador, BA, Arg.

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

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

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

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

**Dr. Diaa E. E. Rizk**, Obstetricia y Ginecología. Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al-Ain, Emiratos Arabes Unidos.

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

**Dr. Gonzalo Rubio**, Oncología. Médico, Servicio de Oncología, Hospital Británico, Fundación Dr. Estévez, BA, Arg.

**Dra. Graciela B. Salis**, Gastroenterología. Directora del Curso de Posgrado de Gastroenterología, Universidad del Salvador, BA, Arg.

**Dr. Ariel Sánchez**, Endocrinología, Genética. Centro de Endocrinología, Rosario, Arg.

**Dr. Miguel San Sebastián**, Investigador en el Instituto de Epidemiología y Salud Comunitaria Manuel Amunárriz, Quito, Ecuador.

**Dr. Amado Saúl**, Dermatología. Consultor Técnico del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, México DF, México.

**Dra. Graciela Scagliotti**, Obstetricia. Docente Adscripta, Cátedra Obstetricia, UBA; Profesora Adjunta Universidad Favaloro, Médica tocoginecóloga de planta, Servicio de Obstetricia, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano; Directora Científica TD Obstetricia y Ginecología, BA, Arg.

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

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

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

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

**Dra. Virginia Torres Schall**, Psicología. Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Educação, Pesquisadora Titular, Instituto Oswaldo Cruz/Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz. Belo Horizonte, Brasil.

**Dr. Eyail Sheiner**, Obstetricia. Especialista en Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro Médico de la Universidad Soroka, Beer-Sheva, Israel.

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

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

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

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

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

**Prof. Dr. Alberto M. Woscoff**, Dermatología. Ex Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

**Dr. Roberto Yunes**, Psiquiatría. Director, Hospital Municipal Infante Juvenil Dra. Carolina Tobar García, BA, Arg.

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

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

[www.siic.salud.com/main/siicestr.htm](http://www.siic.salud.com/main/siicestr.htm).

Expertos invitados

■ Originales

**Importancia de la difilobotriosis humana para el turismo**



La importancia de esta publicación reside en alertar a los agentes que trabajan en salud sobre la presencia de esta enfermedad emergente en zonas patagónicas andinas y en pacientes que consumen pescado crudo o poco cocido, provenientes de esa zona.

JC Abuin, A Seijo, E Bellegarde, J Benetucci

713

**Avaliação e (Evaluación y) modulação autonômica em crianças não (en niños no) obesas e obesas mórbidas**

A obesidade mórbida contribuiu para alterar os (contribuyó a alterar los) resultados nos exames tradicionais de avaliação (de evaluación) e para reduzir os (los) índices da atividade parassimpática cardíaca.

MA Paschoal

717

**Resultados de un seguimiento prolongado de pacientes con ictus isquémicos criptogénicos**

Se recogieron datos de recurrencia del ictus, eventos cardiovasculares y otras incidencias tras un año de seguimiento. Analizamos los datos de nuestro estudio y se correlacionan con información obtenida en la revisión bibliográfica.

E Palomeras Soler, P Fossas Felip, AT Cano Orgaz, P Sanz Cartagena

722

**Adaptabilidad de cepas argentinas de Trypanosoma cruzi en Dipetalogaster maxima (Uhler, 1894)**

Consideramos importante este primer registro de infectividad de D. maxima con T. cruzi de pacientes chagásicos crónicos de la Argentina debido a la adaptabilidad significativa demostrada, ya que posibilitaría su utilización para xenodiagnóstico.

SR Costamagna, EC Visciarelli, O Torno Cafasso, O Ledesma Patiño, C Cuba Cuba

726

■ Revisiones

**Marcadores séricos como predictores de mala evolución durante el segundo trimestre de embarazo**

Las pruebas multiparamétricas de la función placentaria en el segundo trimestre permiten identificar a las mujeres con un incremento del riesgo de insuficiencia placentaria grave y complicaciones del embarazo.

G Androutsopoulos

729

**Patrones de resistencia antimicrobiana en uropatógenos de pacientes hospitalizados**



La etiología de las infecciones del tracto urinario ha sido bien establecida durante décadas; sin embargo, el aumento creciente de la resistencia bacteriana ha cambiado mucho su patrón de sensibilidad/resistencia.

M Martínez Arroyo, E Hernández González,

LY Guedes Vidal

732

**Actualización diagnóstica y terapéutica de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados**

Recientemente, los ensayos preclínicos y dos estudios de fase III han permitido avances promisorios, sobre todo en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos.

D Reidy-Lagunes, E Wyluda

737

**Cefaleas crónicas: patogenia, clínica y tratamiento**

Alrededor del 5% de la población padece de cefaleas durante más de 15 días por mes. Esta situación implica un elevado costo personal y social.

B Saravia

741

**Hipertensión pulmonar en el lupus eritematoso sistémico**

La identificación temprana y la instauración de un tratamiento eficaz pueden modificar la historia natural de esta complicación que constituye una amenaza para la vida.

L Amezcua-Guerra

746

■ Entrevistas

**Epidemiología de los síndromes mielodisplásicos**

Esta es una revisión acerca de los aspectos epidemiológicos locales e internacionales en relación con este grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas.

L Kornblihtt

751

■ Papelnet SIIC

**Modelo estructural para predecir el bienestar y las actividades básicas de la vida diaria en personas mayores**

En España, las personas mayores suponían un 17.9% del total de la población en 2010 y se espera llegar al 31.1% en 2050. Este aumento de la esperanza de vida no necesariamente implica una mejora en las condiciones de salud de estos individuos.

A Oliver

754

**Características imunológicas das (de las) células-tronco mesenquimais (mesenquimatosas)**

A compreensão dos (de los) mecanismos imunomodulatórios exercidos pelas (ejercidos por las) células-tronco mesenquimais, é (es) essencial para o sucesso e a segurança da (éxito y seguridad de la) aplicação das mesmas nas mais (en las más) diversas áreas da medicina.

C de Vasconcellos Machado

754

**Susceptibilidade a antifúngicos e produção de enzimas por leveduras do (levaduras del) gênero Candida isoladas (aisladas) de pacientes com HIV/AIDS**

Este estudo objetivou o isolamento (aislamiento), identificação, avaliação do (evaluación del) perfil de susceptibilidade e fatores de virulência de leveduras do (factores de virulencia de levaduras del) gênero Candida.

AR Pupulin

754

**Pica en gestantes (en embarazadas) adolescentes**

O (El) comportamento de pica deve ser investigado no pré-natal (en la gestación) e reconhecido como fator de risco (factor de riesgo) para menor ganho de peso (en relación con menor aumento de peso) gestacional entre as gestantes adolescentes.

C Saunders

755

**Describen las características clínicas e histopatológicas de los mucocelos**

Este trabajo permitió conocer las características en las cuales el diagnóstico clínico representó mayor dificultad para fundamentar diagnósticos diferenciales.

C Linares-Vieyra

755

**Analizan los aspectos terapéuticos de la psoriasis en la infancia**

La psoriasis infantil constituye un desafío por su enfoque clínico y desde el punto de vista terapéutico; se debe considerar un problema multifactorial.

LE Valle

755

**Asocian los niveles de glucemia con la hipertrofia miocárdica**

La aparición de hipertrofia cardíaca está mediada tanto por factores hemodinámicos como por factores no hemodinámicos.

P Stiefel

755

■ Red Científica Iberoamericana (RedCibe)

**Adaptación de las unidades docentes hospitalarias a la nueva normativa española**

El Real Decreto 183/2008 sobre formación médica especializada en España, publicado en 2008, ha supuesto un cambio sustancial de esta formación.

J Saura Llamas

756

**La prevención de los factores de riesgo asociados con los trastornos de la alimentación**

Se reconoce un origen multicausal y acumulativo de diversos factores de riesgo en la aparición de un trastorno alimentario. En el presente análisis, se apoya la idea de continuar con esfuerzos de prevención universal en pacientes prepúberes.

M del C Escoto Ponce de León,

JM Mancilla Díaz, E Camacho Ruiz

760

**Análisis de la producción de artículos biomédicos en castellano por autores argentinos**

Se enfatiza la necesidad de la publicación de la producción científica argentina en medios locales especializados.

L Gilardi

764

	Página	Página
<b>■ Crónicas de autores</b>		
<b>Infección protésica aguda hematógena: evaluación prospectiva del tratamiento médico y quirúrgico</b> <i>Estudio multicéntrico prospectivo sobre el tratamiento médico-quirúrgico de la infección protésica aguda hematógena (IPAH). Se analizaron 50 IPAH, 19 causadas por S. aureus, seguidas durante 2 años.</i> D Rodríguez	770	
<b>Estudio secuencial con microscopia confocal in vivo de los cambios corneales después de realizar crosslinking en pacientes con queratocono</b> <i>Las córneas tratadas con crosslinking presentan cambios celulares y tisulares inducidos por un mecanismo de cicatrización característico después de recibir radiación UV-A y riboflavina.</i> JO Croxatto	770	
<b>Incidencia y riesgo de hospitalización por varicela o herpes zóster en pacientes con enfermedades reumáticas tratadas con antagonistas del TNF</b> <i>La tasa de infecciones o reinfecciones por el virus varicela zóster en los pacientes tratados con anti-TNF puede o no estar aumentada claramente, pero la gravedad de las infecciones puede incrementarse.</i> I García Doval	773	
		<b>Diferencias entre los sexos en la inhibición del CYP2D6 inducida por el consumo de éxtasis</b> <i>Se determinó el grado de alteración de las isoenzimas hepáticas CYP2D6 y CYP3A4 después del consumo de éxtasis, y el tiempo que tarda en volver a su actividad basal, en ambos sexos.</i> S Yubero-Lahoz
		774
		<b>■ Casos clínicos</b>
		<b>Enfermedad diseminada por <i>Mycobacterium szulgai</i> con compromiso pulmonar y ganglionar en un paciente con sida</b> <i>Se presenta un caso clínico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar cuya presentación clínica fue similar a la del síndrome SAPHO. Se destaca la necesidad de incluir a la tuberculosis como un diagnóstico diferencial de esta afección, en especial en los pacientes procedentes de áreas endémicas.</i> LM Mederos Cuervo
		776
		<b>■ Colegas informan</b>
		782
		<b>■ Cartas a SIIC</b>
		790
		<b>■ Instrucciones para los autores</b>
		792
		<b>■ Eventos auspiciados por SIIC</b>
		796
		<b>■ Salud al margen</b>
		798

## Table of Contents

<b>Editorial</b>		
<b>■ Originals</b>		
<b>Significance for tourism of human diphyllorhynchiasis</b> <i>The importance of this publication lies in that it provides a warning to those agents who work in the health area about the presence of this emergent pathology both in the Andean areas of Patagonia and in patients who consume raw or undercooked fish from these areas.</i> JC Abuín, A Seijo, E Bellegarde, J Benetucci	612	
<b>Autonomic evaluation and modulation in non-obese and morbidly obese children</b> <i>Morbid obesity has led to alterations results in traditional assessments and to a reduction in the index of cardiac parasympathetic activity.</i> MA Paschoal	713	
<b>Outcome of a prolonged follow-up of patients with cryptogenic infarct</b> <i>Patients were followed up for 1 year, during which time we registered stroke recurrence, cardiovascular events and other events. We analyzed data from our study and we correlated it with data from a review of the literature.</i> E Palomeras Soler, P Fossas Felip, AT Cano Orgaz, P Sanz Cartagena	717	
<b>Adaptability of Argentine strains of <i>Trypanosoma cruzi</i> in <i>Dipetalogaster maxima</i> (Uhler, 1894)</b> <i>In view of the significant adaptability observed in the present study, this first record of infectiousness of D. maxima with T. cruzi in chronic chagasic patients in the Republic of Argentina seems to be a useful tool for xenodiagnosis.</i> SR Costamagna, EC Visciarelli, O Torno Cafasso, O Ledesma Patiño, C Cuba Cuba	722	
<b>■ Reviews</b>		
<b>Mid-trimester maternal serum markers as a predictor of adverse pregnancy outcome</b> <i>Multiparameter testing of placental function in mid-trimester may allow us to identify women with increased risk of developing severe placental insufficiency and pregnancy complications.</i> G Androutsopoulos	726	
<b>Antimicrobial resistance patterns in uropathogens of hospitalized patients</b> <i>The etiology of infections of the urinary tract has been well established for decades. Nevertheless, the continuing increase in bacterial resistance has greatly changed their sensitivity/resistance pattern.</i> M Martínez Arroyo, E Hernández González, LY Guedes Vidal	729	
		<b>Updates on well-differentiated neuroendocrine tumors</b> <i>Recently, two phase III trials along with preclinical studies have provided promising advancements, mainly in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors.</i> D Reidy-Lagunes, E Wyluda
		737
		<b>Chronic headaches: pathogenesis, clinical features and treatment</b> <i>About 5% of the population suffers headaches on more than 15 days a month, which can provoke strong personal and social loss.</i> B Saravia
		741
		<b>Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus</b> <i>Early identification and establishment of therapy may modify the natural history of this life-threatening complication of systemic lupus erythematosus.</i> L Amezcua-Guerra
		746
		<b>■ Interviews</b>
		<b>Epidemiology of myelodysplastic syndromes</b> L Kornblihtt
		751
		<b>■ SIIC Papelnet</b>
		754
		<b>■ Red Científica Iberoamericana (Ibero-American Scientific Net)</b>
		<b>Adapting hospital teaching units in Spain to new guidelines</b> J Saura Llamas
		756
		<b>Prevention of risk factors associated with eating disorders</b> M del C Escoto Ponce de León, JM Mancilla Díaz, E Camacho Ruiz
		760
		<b>Analysis of production of biomedical articles in Spanish by Argentine authors</b> L Gilardi
		764
		<b>■ Authors' chronicles</b>
		770
		<b>■ Case reports</b>
		776
		<b>■ Colleagues inform</b>
		782
		<b>■ Letters to SIIC</b>
		790
		<b>■ Guidelines for authors</b>
		792
		<b>■ Beyond health</b>
		798



# Importancia de la difilobotriosis humana para el turismo

## Significance of human diphyllobothriosis for tourism

**Juan Carlos Abuin**

Médico Infectólogo, Zoonosis y Sección Zoopatología Médica, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Alfredo Seijo**, Médico Infectólogo, Zoonosis y Sección Zoopatología Médica, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Enrique Bellegarde**, Ex-Médico Parasitólogo, Zoonosis y Sección Zoopatología Médica, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Jorge Benetucci**, Médico Infectólogo, Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 17/11/2011 - Aprobación: 1/2/2012  
Primera edición, www.siicsalud.com: 20/3/2012

Enviar correspondencia a: Juan Carlos Abuin,  
Uspallata 2272, CP 1282AEL, Buenos Aires,  
Argentina  
fliaabuin@ciudad.com.ar

+ Bibliografía completa, especialidades  
médicas relacionadas, producción bi-  
bliográfica y referencias profesionales  
de los autores.

### Abstract

*Diphyllobothriosis is a parasitic infection caused by a cestode of the genus Diphyllobothrium, whose adults develop in mammals and/or birds. Man is also a definitive host and the juvenile stages in its life cycle develop in copepods and teleostean fishes. The ecological conditions for the installation of this endemic disease are present in the lake regions of the south of Argentina. Six cases of human diphyllobothriosis were attended in the Francisco J. Muñiz Infectious Diseases Hospital during the period 2002-2006 and epidemiological, clinical and laboratory diagnoses were made in all of them. Specific antiparasitic treatment and post-treatment follow-up were carried out. All the cases evolved favorably. The importance of this publication lies in that it provides a warning to those agents who work in the health area about the presence of this emergent pathology in the Andean areas of Patagonia in patients who consume raw or undercooked fish from these areas. Special emphasis is placed on the possibility of acquiring the infection by consuming certain dishes from the Orient, such as sushi or sashimi in other non-endemic zones.*

**Key words:** diphyllobothriosis, *Diphyllobothrium*, teleostean fishes

### Resumen

La difilobotriosis es una infección parasitaria causada por cestodos del género *Diphyllobothrium*, cuyos adultos se desarrollan tanto en mamíferos como en aves. El hombre es también hospedero definitivo y los estadios juveniles se establecen en copépodos y peces teleosteos. En las zonas lacustres del sur argentino existen condiciones ecológicas propicias para la instalación de esta endemia. Durante el período 2002-2006 se atendieron en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz de la Ciudad de Buenos Aires (Argentina) 6 casos con difilobotriosis humana, a los cuales se les realizó el diagnóstico epidemiológico, clínico y de laboratorio. Se efectuó el tratamiento antiparasitario específico y el seguimiento correspondiente postratamiento. Todos los casos evolucionaron favorablemente. La importancia de esta publicación reside en alertar a los agentes que trabajan en salud sobre la presencia de esta patología emergente en zonas patagónicas andinas y en pacientes que consumen pescado crudo o poco cocido, provenientes de esa zona. Se destaca la posibilidad de adquirir esta infección íctica por el consumo de ciertos platos de origen oriental, como el *sushi* y el *sashimi*, en otras zonas no endémicas.

**Palabras clave:** difilobotriosis, *Diphyllobothrium*, peces teleosteos

### Introducción

La difilobotriosis humana producida por *Diphyllobothrium latum* es una zoonosis de origen íctico, adquirida por el hombre por la ingesta de plerocercoides, cuando consume carne de pescado cruda, insuficientemente cocida o, en algunas oportunidades, ahumadas. Actualmente se reconocen alrededor de ochenta especies de *Diphyllobothrium* distribuidas en distintas regiones geográficas. En países de Latinoamérica como Chile, sólo se han denunciado tres especies: *D. latum*, *D. dendriticum* y *D. pacificum*, de las cuales sólo *D. latum* y *D. pacificum* se han identificado en el hombre. La misma infección se encuentra en Perú, pero también se informaron casos en Brasil. En Argentina, se registraron 16 casos autóctonos de *D. latum* hasta 1995 en la región andinopatagónica.<sup>1</sup> El primer caso autóctono de difilobotriosis humana fue notificado en 1982 por el Dr. Pedro Garagusso.<sup>2</sup>

En los últimos años han aparecido diversas comunicaciones científicas sobre esta parasitosis en Latinoamérica, que han permitido revelar distintos aspectos sobre su epidemiología.<sup>2-4</sup> Los autores han notificado la presencia de *Diphyllobothrium* spp en la fauna antártica, con el aporte de datos de importancia epidemiológica referidos a ésta en publicaciones anteriores.<sup>5</sup> A nivel mundial, es una parasitosis típica de cuer-

pos de agua dulce y marinos, de aguas templado-frías que se asocian con pueblos consumidores de pescados con cocción leve o nula. Es común en Noruega, Suecia, Alaska, Finlandia y otros países europeos que presentan zonas aptas para el desarrollo de *Diphyllobothrium* spp.<sup>6</sup>

La presencia de esta parasitosis en zonas no endémicas indicaría la aplicación de medidas diagnósticas tendientes al hallazgo de este agente, como también al incremento de casos de esta zoonosis íctica.

Los complejos ciclos vitales de *Diphyllobothrium* spp se conocen escasamente y en ellos pueden distinguirse los siguientes estadios de desarrollo: adultos, huevos, coracidios, procercoideos y plerocercoides. El estado adulto se localiza en el intestino delgado del hombre y otros mamíferos ictiófagos (perros, gatos). También se sabe que en el hemisferio norte son hospedadores algunos mamíferos silvestres. El parásito adulto mide habitualmente, en el hombre, 4 a 10 m de longitud, si bien puede alcanzar los 25 m con un ancho máximo de 1.5-2.0 cm. Elimina gran cantidad de huevos (50-75 µm de largo por 40-52 µm de ancho) a través del poro uterino, los cuales presentan forma ovalada y un opérculo en uno de sus extremos. Estos huevos, en el momento de ser expulsados con los excrementos, aún no inician su embriogénesis,

para lo cual deben llegar a un medio acuático (ríos, lagos) donde encuentren condiciones favorables de temperatura. Se desarrolla luego un estado larvario que recibe el nombre de coracidio, que conserva la envoltura interna del huevo (sincicio), ya provista de cilios, que envuelve una oncósfera con tres pares de ganchos. El huevo se desarrolla a temperaturas de entre 10°C y 30°C. A 18-20°C, el coracidio se forma en diez a doce días; a menos de 8°C, el desarrollo se inhibe. Las concentraciones bajas de oxígeno en el agua no permiten el desarrollo completo del coracidio (metabolismo aerobio); tal desarrollo probablemente también se vea influenciado por otros factores fisicoquímicos como pH, concentración de CO<sub>2</sub> y salinidad. Para que el coracidio se libere de la cápsula del huevo, requiere la presencia de luz, cuya intensidad y longitud de onda influyen sobre el proceso de emergencia y, probablemente, estimula la liberación de enzimas que desprenden el opérculo. De esta manera, el coracidio, que mide alrededor de 50 µm de diámetro, se desplaza en el agua con ayuda de sus cilios. El coracidio prosigue su desarrollo cuando es consumido por los copépodos adecuados (microcrustáceos), como *Cyclopoida* o *Calanoida*, que constituyen parte del plancton del ecosistema acuático. En el tubo digestivo de estos hospederos se produce la eclosión de las oncósferas, dando origen a los procercoides, que a los catorce días se encuentran completamente desarrollados. El coracidio tiene baja especificidad con respecto a este primer hospedero intermediario. En el hemisferio norte se describen alrededor de cuarenta especies de copépodos de agua dulce susceptibles a la infección por *Diphyllobothrium* spp. El procercoide prosigue su desarrollo cuando los copépodos infectados son digeridos por peces que se alimentan de plancton. De esta manera ingresan por la pared estomacal o intestinal a la cavidad corporal, donde desarrollarán un nuevo estadio, el plerocercocido. El desarrollo y crecimiento de los plerocercocidos dependerá, entre otros factores, de la temperatura ambiental y podrán mantenerse viables por varios años. Se los puede observar en diversos órganos (hígado, gónadas, bazo), en la cavidad corporal o en los músculos. Los plerocercocidos de *D. latum* se han descrito en *Oncorhynchus mykiss* (trucha arco iris), *Salvelinus fontinalis* (trucha de arroyo) *Salmo salar* (salmón encerrado) y *Oncorhynchus tshawytscha* (salmón rey) en diversos lagos y ríos del sur del país, especies ictícolas introducidas desde el extranjero. También se los ha encontrado en peces autóctonos, tales como perca (*Percichthys trucha*) y puyes (*Galaxias maculatus*), los cuales presentan infecciones leves en comparación con los salmónidos introducidos. De esta manera, la infección de los salmónidos podría suceder mediante el consumo de copépodos infectados con procercoides o de peces autóctonos, especialmente *G. maculatus*, infectados con plerocercocidos, los cuales penetran el estómago de los salmónidos al llegar a éste para localizarse finalmente en vísceras o músculos. En este último caso los salmónidos actuarían como hospederos paraténicos. Cuando la infección ocurre por el consumo de copépodos infectados con procercoides y en el salmónido evolucionan a plerocercocidos, dichos salmónidos actuarían como hospederos intermediarios. Al parecer, los salmónidos juveniles se infectarían más frecuentemente a través de copépodos, mientras que los adultos, de mayor tamaño, principalmente por el consumo de otros peces, según las evidencias existentes sobre dieta de los salmónidos introducidos. El principal hospedero definitivo de *D. latum* es el hombre, el cual adquiere este parásito al consumir peces ahumados, crudos (cebiche) o sometidos a cocción insuficiente. Los plerocercocidos, al llegar al intestino, se fijan con el escólex e inician su crecimiento y diferenciación hasta alcanzar el estado adulto. Experimentalmente se ha observado en el hombre que este cestodo crece alrededor de 5 cm en promedio diariamente. El gusano adulto inicia la eliminación de huevos entre los veinte y treinta días.



Figura 1. Ejemplar adulto de *Diphyllobothrium* spp.

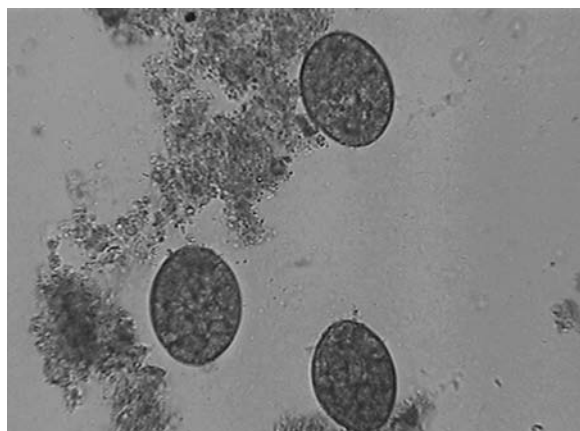


Figura 2. Huevos de *Diphyllobothrium* spp en materia fecal.

La difilobotriosis es una parasitosis que puede pasar totalmente desapercibida en el individuo que la presenta, desencadenar síntomas inespecíficos o producir anemia perniciosa. Los gusanos pueden permanecer activos y expulsar huevos sin causar efectos nocivos en el hombre durante muchos años, o también pueden salir al exterior espontáneamente, tras un corto período de permanencia en el hombre, sin haber producido tampoco efectos dañinos. En otras ocasiones pueden producir síntomas difusos, difíciles de asociar con esta parasitosis. Dentro de este tipo de síntomas inespecíficos vamos a destacar la diarrea o el dolor abdominal producido principalmente por la obstrucción en el intestino delgado debida a la presencia del parásito. No obstante, en un bajo número de portadores este cestodo va a originar un tipo específico de anemia, la anemia perniciosa, asociada con un déficit de vitamina B12. Aunque esta enfermedad no se identifica con mucha frecuencia en portadores del parásito, es la manifestación más grave que puede provocar, ya que consume casi toda la vitamina B12 del hospedero.

El diagnóstico de esta parasitosis se produce tras la identificación de huevos o proglótides del parásito en heces humanas, o bien de porciones de dicho parásito, que pueden llegar a alcanzar varios metros de longitud. El diagnóstico microbiológico se realiza por medio de un examen coproparasitológico seriado y una minuciosa observación microscópica de éste.

El tratamiento de la difilobotriosis ha cambiado mucho con el paso del tiempo. Actualmente, el tratamiento de elección para esta parasitosis se centra en la utilización de niclosamida por vía oral en una sola dosis.

También es tratamiento de elección el praziquantel. En nuestro país se utiliza este último fármaco al no contar con niclosamida. Todo tratamiento antiparasitario específico debe ser acompañado por el uso de un purgante salino.

Las medidas profilácticas son de suma importancia en la prevención de esta parasitosis, como la cocción completa de los pescados de agua dulce procedentes de zonas endémicas o de origen desconocido. En zonas en las que el parásito esté presente, se deben desparasitar periódicamente los reservorios potenciales como los perros y los gatos. En áreas endémicas, evitar que las aguas servidas sean vertidas directamente a los ríos. Impedir que el pescado infectado sea exportado a otros países, a no ser que se someta previamente a un proceso de congelación a  $-18^{\circ}\text{C}$  por lo menos durante 24 h.

**Casos clínicos**

Durante el período del 1/1/2002 al 31/12/2006 se atendieron en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz seis pacientes derivados de otros centros asistenciales con diagnóstico presuntivo de difilobotriosis. Cinco de los casos provenían de la zona patagónica, donde habían consumido pescado en forma de cebiche o truchas obtenidas por la pesca durante una actividad turística deportiva. El caso restante, proveniente de la Ciudad de Buenos Aires, presentaba como antecedente la ingesta de *sushi* como único dato epidemiológico para esta patología.

Se realizaron exámenes coproparasitológicos seriados y frescos, examen macroscópico parasitológico de algunos de los pacientes y se efectuaron análisis de rutina de laboratorio junto con examen semiológico en búsqueda de signosintomatología relacionada con esta parasitosis a cada paciente. Luego del tratamiento antiparasitario, se les efectuó controles coproparasitológicos a los 30-60 y 90 días.

**Resultados**

Se identificaron huevos de *Diphyllobothrium* spp en los seis casos y se diagnosticaron proglótides de *Diphyllobothrium* spp en cuatro casos. Ninguno de los estudiados registró presencia de anemia megaloblástica. Se indicó tratamiento en todos los casos con praziquantel, en dosis según el peso y la edad, con buena respuesta.

En la Tabla 1 se exponen las características de los casos estudiados.

**Discusión**

En los 6 casos clínicos presentados, el diagnóstico coproparasitológico fue de suma utilidad, dado que algunos de los pacientes no habían presentado eliminación de proglótides de *Diphyllobothrium* spp, pero sí huevos. Además, contaban

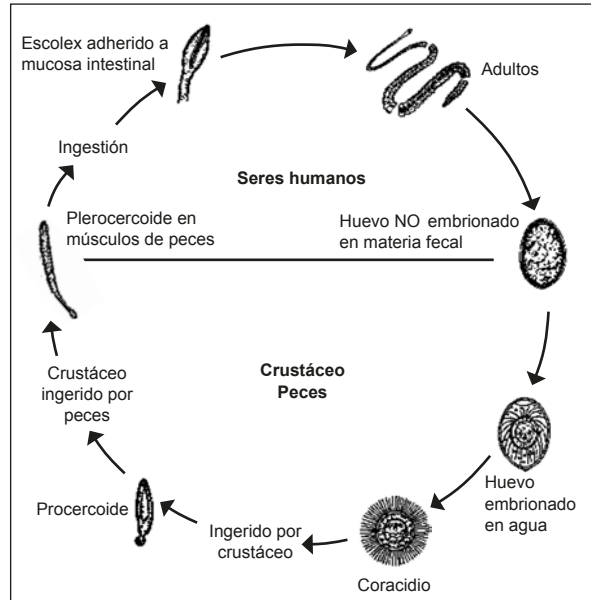


Figura 3. Ciclo biológico de *Diphyllobothrium* spp (Ref CDC).

con los antecedentes epidemiológicos, como los otros casos. La sintomatología gastrointestinal, no presentó signo patognomónico alguno que diferenciara la difilobotriosis de otras cestodiasis de las solitarias (*Taenia saginata/Taenia solium*).

En los exámenes de laboratorio generales efectuados no se encontraron alteraciones al evaluar las funciones hematológica, hepática y renal. Todos los pacientes respondieron al tratamiento con praziquantel en monodosis de 10 a 25 mg/kg, sin que presentaran reacciones adversas ni complicaciones en relación con la terapia. En 4 de los casos se recuperaron elementos parasitarios macroscópicos que permitieron continuar con los estudios de estos.

Como conclusión se debe considerar lo siguiente: la búsqueda de difilobotriosis debe realizarse en pacientes que presenten antecedentes epidemiológicos similares a los mencionados, tengan o no signosintomatología; se debería alertar a las personas que practican la pesca deportiva en toda la región patagónica sobre la presencia de esta zoonosis, y sobre todo la relación del consumo de carne de pescados poco

Tabla 1. Casos estudiados.

Caso	Edad	Sexo	Lugar de procedencia	Alimento consumido	Sintomatología	Eliminación de proglótides	Examen coproparasitológico
1	21 años	M	Embalse Alicurá y ríos Pilcaniyeu y Limay	Trucha arco iris (cebiche)	Astenia, adinamia, mioartralgias, pirosis, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal	Positivo	Positivo Huevos de <i>Diphyllobothrium</i> spp
2	46 años	M	Lagos Gutiérrez y Mascardi	Trucha arco iris (cebiche)	Astenia, adinamia, mioartralgias, deposiciones pastosas (4 deposiciones diarias)	Positivo	Positivo Huevos de <i>Diphyllobothrium</i> spp
3	44 años	F	Lagos Gutiérrez y Mascardi	Trucha arco iris (cebiche)	Asintomático	Negativo	Positivo Huevos de <i>Diphyllobothrium</i> spp
4	10 años	M	Lagos Gutiérrez y Mascardi	Trucha arco iris (cebiche)	Asintomático	Negativo	Positivo Huevos de <i>Diphyllobothrium</i> spp
5	44 años	M	Ciudad de Buenos Aires	<i>Sushi</i>	Deposiciones diarreas pastosas (3 por día), astenia, adinamia, parestesia, distensión abdominal posprandial, mareos	Positivo	Positivo Huevos de <i>Diphyllobothrium</i> spp
6	44 años	M	Lagos Aluminé y Huechulafquen	Salmón ahumado casero; trucha arco iris a la parilla	Episodios de diarreas pastosas, meteorismo, distensión abdominal posprandial, prurito en manos y pecho	Positivo	Positivo Huevos de <i>Diphyllobothrium</i> spp

cocidos, ahumados o crudos; continuar con la búsqueda de casos de difilobotriosis y notificarlos; alertar a los profesionales de la salud en el diagnóstico de esta enfermedad parasita-

ria; tener muy en cuenta, en pacientes que no han estado en zonas endémicas para esta entidad, el dato sobre consumo de *sushi* y *sashimi* como posible fuente de contagio.

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

**Cómo citar este artículo:** Abuin JC, Seijo A, Bellegarde E, Benetucci J. Importancia de la difilobotriosis humana para el turismo. *Salud i Ciencia* 18(8): 713-6, Mar 2012.

**How to cite this article:** Abuin JC, Seijo A, Bellegarde E, Benetucci J. Significance of human diphyllbothriosis for tourism. *Salud i Ciencia* 18(8): 713-6, Mar 2012.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

#### Bibliografía

- Colombo AL, Guimarães T. Epidemiology of hematogenous infections due to *Candida* spp. *Rev Soc Bras Med Trop* 36(5):599-607, 2003.
- Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et col. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *JCM* 44:2816-2823, 2006.
- França JCB, Ribeiro CEL, Queiroz-Telles F. Candidemia em hospital terciário brasileiro: incidência, frequência das diferentes espécies, fatores de risco e susceptibilidade aos antifúngicos. *Rev Soc Bras Med Trop* 41:23-28, 2008.
- Gudlaugson O, Gillespie SH, Lee K, et col. Attributable mortality of nosocomial candidemia. *Clin Infect Dis* 37:1172-7, 2003.
- Hinrichsen SL, Falcão E, Vilella TAS, et col. Candidemia em hospital terciário do nordeste do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 41(4):394-8, 2008.
- Morgan J. Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Clin Infect Dis* 7:429-39, 2005.
- Nucci M, Colombo A, Silveira F, et col. Risk factors for death in patients with candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19(11):846-50, 1998.
- Aquino VR, Lunardi LW, Goldani LZ, Barth AL. Prevalence, susceptibility profile for fluconazole and risk factors for candidemia in a tertiary care hospital in southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 9(5):411-8, 2005.
- Colombo AL, Malta D, Almeida LP, Rosas R. Fluconazole susceptibility of Brazilian *Candida* isolates assessed by a disk diffusion method. *Braz J Infect Dis* 6(3):118-23, 2002.

- Hinrichsen SL, Falcão E, Vilella TAS, et col. *Candida* isolates in tertiary hospitals in northeastern Brazil. *BJM* 40:325-28, 2009.
- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 39:309-17, 2004.
- Durussel C, Nougier L, Bossy G, Parreno D, Zambardi G, Bille J. Evaluation of the new ATB FUNGUS 2 (bioMérieux) system in comparison with reference methods (NCCLS M27-A2, EUCAST) for the in vitro antifungal susceptibility testing of yeasts. Poster 302. In: Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse (RICAI), December 04-05, Paris, France, 2003.
- Torres-Rodriguez JM, Alvarado-Ramirez E. In vitro susceptibilities to yeasts using the ATB@ FUNGUS 2 method, compared with Sensititre Yeast One® and standard CLSI (NCCLS) M27-A2 methods. *J Antimicrob Chemother* 60(3):658-61, 2007.
- Edmond MB, Wallace SE, Mc Clish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 29:239-244, 1999.
- Karlowsky JA, Zhanel GG, Klym KA, Hoban DJ, Kabani AM. Candidemia in a Canadian tertiary care hospital from 1976 to 1996. *Diagn Microbiol Infect Dis* 29(1):5-9, 1997.
- Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial bloodstream infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal

- susceptibility in the SCOPE program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 31:327-32, 1998.
- Hinrichsen SL. Princípios da administração de qualidade e o controle de infecções. Gerenciamento de riscos. *Prática Hospitalar* 60:57-63, 2008.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et col. Clinical practice guidelines for management of candidiasis: 2009 Update by the infectious disease society of America. Treatment guidelines for candidiasis. *Clin Infect Dis* 48:503-35, 2009.
- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 33:177-186, 2001.
- Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et col. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 34(3):730-37, 2006.
- Schuster MG, Edwards JE, Sobel JD, et col. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 149:83-90, 2008.
- Gaffter-Gvili A, Vidal L, Goldberg E, Leibovici L, Paul M. Treatment of invasive candidal infections: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 83(9):1011-21, 2008.
- Nucci M, Perfect JR. When primary antifungal therapy fails. *Clin Infect Dis* 46:1426-33, 2008.
- Colombo AL, Thompson L, Graybill JR. The north and south of candidemia: issues for Latin America. *Drugs of Today* 44(Suppl.A):1-34, 2008.



#### Use el Código Respuesta Rápida para acceder a siic.com

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

Proceda de la siguiente manera:

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

# Avaliação e (*Evaluación y*) modulação autonômica em crianças não (*en niños no*) obesas e obesas mórbidas

## *Autonomic evaluation and modulation in non-obese and morbidly obese children*



**Mario Augusto Paschoal**

Professor titular e líder do Grupo de Pesquisa Função Autonômica Cardíaca e Atividade Física na Saúde e na Doença, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, Brasil

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 30/8/2011 - Aprobación: 15/2/2012  
Primera edición: www.siicsalud.com: 23/2/2012

Enviar correspondencia a: Mario Augusto Paschoal, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, Brasil



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

### Abstract

Background: Morbid obesity present in childhood leads to functional changes that can modify both traditional and current evaluation parameters. Objective: To study the interference of obesity on traditional parameters of evaluation and on the heart rate variability (HRV) index. Methods: 15 morbidly obese (MO) and 30 non-obese children (NO) aged 9-11 years were studied. They were all submitted to traditional evaluation and also to a recording of heart beats that was used for HRV analysis. According to data distribution, a t test or Mann-Whitney test was applied, both with a significance level of  $p < 0.05$ . A Spearman correlation test was used to connect the HRV index with the measurement of abdominal circumference. Results: a) anthropometric measurements: the most important difference found was in the abdominal circumference, with respective mean values of  $83.9 \pm 10.4$  cm (MO) and  $59.2 \pm 6.4$  cm (NO); b) laboratorial evaluation: significant difference between the groups involving glucose and blood lipids; c) HRV evaluation: rMSSD and pNN50 indices showed a significant decrease in cardiac parasympathetic activity in the MO group; d) correlation test: there was an inverse correlation between the values of abdominal circumference and the parasympathetic index of HRV. Conclusion: Morbid obesity contributed to an alteration in the results of traditional assessments and a reduction in the index of cardiac parasympathetic activity.

**Key words:** autonomic nervous system, obesity, heart rate, blood lipids

### Resumo

**Fundamento:** A obesidade (*La obesidad*) mórbida na (*en la*) infância, acarreta alterações funcionais (*promueve alteraciones funcionales*) que podem modificar parâmetros tradicionais e atuais de avaliação (*y actuales de evaluación*). **Objetivo:** Estudar a interferência da (*la interferencia de la*) obesidade sobre os parâmetros tradicionais de avaliação e sobre os índices de variabilidade da (*de la variabilidad de la*) frequência cardíaca (VFC). **Métodos:** Foram estudadas (*Se estudiaron*) 15 crianças obesas mórbidas (OM) e 30 crianças não obesas (NO) com idades entre 9 a 11 anos. Todas foram submetidas às avaliações (*se sometieron a las evaluaciones*) tradicionais e a um registro dos batimentos (*de los latidos*) cardíacos utilizado para análise da VFC. De acordo com a distribuição dos dados (*de los datos*), foi aplicado o teste (*prueba*) t ou o teste de Mann-Whitney, ambos com nível de significância  $p < 0.05$ . Teste de correlação de Spearman foi utilizado para relacionar os índices da VFC com as medidas de circunferência abdominal. **Resultados:** a) avaliação antropométrica: a mais importante diferença encontrada foi na (*fue en la*) medida da circunferência abdominal, com valores médios respectivos de  $83.9 \pm 10.4$  cm (OM) e  $59.2 \pm 6.4$  cm (NO); b) avaliação laboratorial: significativa diferença entre os grupos envolvendo as (*involucrando las*) medidas da glicemia e lipídeos sanguíneos; c) avaliação da VFC: índices RMSSD e pNN50 mostraram redução da atividade parassimpática cardíaca nos OM; d) teste de correlação: houve correlação (*hubo correlación*) inversa entre os valores de circunferência abdominal e os índices parassimpáticos da VFC. **Conclusão:** A obesidade mórbida contribuiu para alterar (*contribuyó a alterar*) os resultados nos exames tradicionais de avaliação e para reduzir os índices da atividade parassimpática cardíaca.

**Palabras claves:** sistema nervioso autónomo, obesidad, frecuencia cardíaca, lípidos plasmáticos

### Introdução

Há mais de 30 anos a obesidade é um dos (*es uno de los*) grandes desafios à saúde pública (*de la salud pública*) mundial e, apesar dos esforços desenvolvidos (*esfuerzos involucrados*) por várias nações e da divulgação (*naciones y de la divulgación*) de inúmeras propostas (*un sinnúmero de propuestas*) de intervenções, esse problema vem crescendo e afetando (*se incrementa y afecta*), também, o (*al*) segmento infantil da população.<sup>1</sup>

Dados obtidos no (*obtenidos en*) Brasil mostram aumento de 359% nos valores de prevalência de obesidade em meninos (*niños*) e de 105% nas meninas (*entre las niñas*) nos

últimos 30 anos.<sup>2</sup> Nesse mesmo período, nos Estados Unidos da América do Norte a prevalência aumentou três vezes mais na faixa etária (*mas en el grupo etario*) dos 12 aos 19 anos e quadruplicou na de 6 a 11 anos de idade.<sup>3</sup> Dentre os vários comprometimentos à saúde, decorrentes da (*compromisos de la salud, como consecuencia de la*) obesidade infantil,<sup>4,5</sup> os que estão relacionados ao (*aquellos relacionados con el*) sistema cardiovascular têm (*poseen*), seguramente, maior relevância. Estes podem conduzir (*pueden conllevar*) a distúrbios (*trastornos*) graves, reduzindo cada vez mais a qualidade (*la calidad*) de vida e, promover, até mesmo (*incluso*), a morte precoce.<sup>6</sup>

Para a detecção desses problemas, tradicionalmente são feitos (*se hacen*) exames físicos, clínicos e laboratoriais, tais como a aferição (*tales como la medición*) de PA, FC, medidas antropométricas com destaque à (*resaltando la*) medida da circunferência abdominal,<sup>7</sup> além de exames rotineiros (*además de los análisis rutinarios*) de glicemia e lípidos sanguíneos, entre outros.

A medida de circunferência abdominal se trata de uma das (*se trata de una de las*) formas não invasivas mais importantes para detecção prévia de possível alteração (*posible alteración*) metabólica.<sup>7,8</sup> Além disso, é importante por mostrar boa (*Además, es importante porque muestra buena*) correlação com problemas de ordem cardiocirculatórias e metabólicas<sup>5,6,9</sup> sendo, portanto (*siendo, por lo tanto*), um fator reconhecidamente importante na quantificação do grau de severidade (*de la magnitud de la gravedad*) da obesidade.<sup>7,10</sup>

Existiria algum (*¿Existiría algún*) novo exame a ser incluído nessa bateria (*para incluir en esa batería*) de exames que pudesse oferecer novos subsídios ao clínico (*nuevos subsidios al médico clínico*) que cuida dessas crianças? A resposta parece ser sim (*ser sí*), porque tem crescido muito nos últimos anos (*ha crecido bastante en los últimos años*) o número de estudos nessa área que empregam a (*utilizan el*) análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) com revelações (*revelaciones*) importantes sobre alterações do controle vago-simpático cardíaco nessa população.<sup>10-12</sup>

Nesses estudos (*En estos estudios*) foram documentados sensíveis problemas autonômicos cardíacos, tais como (*tales como*), aumento da atividade simpática associada ou não a um menor tônus (*o no a un menor tono*) parassimpático<sup>13-15</sup> e/ou diminuição tanto do (*y/o reducción del*) componente simpático como do parassimpático cardíaco.<sup>12,16</sup>

No entanto (*Sin embargo*), apesar de os estudos serem promissores no (*son prometedores en el*) sentido de diagnosticar por meio da VFC alterações no balanço (*en el equilibrio*) vago-simpático cardíaco de crianças obesas, o que se constata é que na (*es que en la*) prática diária essa análise ainda não é utilizada pelos (*aún no se utiliza por los*) clínicos responsáveis por essas crianças.

Partindo desses pressupostos (*Tomando estos conceptos como base*), o presente estudo procurou discutir essas questões analisando, conjuntamente, a importância dos tradicionais e dos novos parâmetros de avaliação aplicados numa (*en una*) mesma população de crianças não obesas e com obesidade mórbida, refletindo a respeito (*reflexionando al respecto*) de como eles poderiam ser efetivos em detectar precoces alterações que, direta ou indiretamente, interferem na gênese de (*interfieren en la génesis de las*) doenças cardiovasculares.

## Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa envolvendo (*investigación con*) seres humanos da PUC – Campinas, protocolo 138/06 e respeitou integralmente a declaração de Helsinque sobre estudos envolvendo seres humanos.

De um universo de 169 crianças de escolas públicas da região noroeste do município de Campinas-SP, Brasil, foram selecionadas 45 crianças com idades entre 9 a 11 anos, divididas em dois grupos: um grupo com 30 crianças não-obesas (NO), idade média de  $9.6 \pm 0.71$  anos e índice de massa corporal (IMC) médio de  $17.0 \pm 2.0$  com percentil entre 5 e 85 do *CDC Growth Charts – USA (2002)*;<sup>17</sup> e outro grupo contendo (*que incluyó*) 15 crianças obesas mórbidas (OM), idade média de  $9.6 \pm 0.73$  anos e IMC médio de  $27.9 \pm 4.3$ , com percentil do CDC acima (*por encima*) de 97.

Como critério de inclusão, além dos (*además de los*) valores de IMC referidos, todas as crianças não poderiam ter (*no deberían presentar*) doenças cardiológicas ou metabólicas, não realizavam atividade física desportiva regular há seis meses e não poderiam estar usando medicação (*los seis*

*meses previos y no deberían estar utilizando medicación*) que causasse interferência sobre os dados (*los datos*). Após a (*Luego de la*) seleção das crianças, seus responsáveis foram comunicados e, depois de receberem a devida informação (*después de recibir la información correspondiente*) sobre os procedimentos e objetivos do estudo, assinaram (*firmaron*) o termo de consentimento (*el consentimiento informado*).

## Procedimentos

Na primeira fase dos procedimentos foram realizadas: a) Avaliação laboratorial: coleta (*recolección*) de sangue feita após jejum (*realizada en ayunas*) de 12 h para análise de colesterol, triglicérides e glicemia. Para análise de colesterol HDL foi empregada (*se utilizó*) a metodologia colorimétrica enzimática homogênea, enquanto que (*mientras que*) para o colesterol LDL a método empregado foi o da (*fue el de la*) fórmula de Friedewald. Para análise de triglicérides a metodologia foi o colorimétrico enzimático e para a glicemia foi o GOD-PAP modificado. b) Avaliação antropométrica: para aferição de peso e estatura corporais empregou-se (*se utilizó*) uma balança Filizola® com precisão de 0.1 kg e um estadiômetro com precisão de 1.0 cm, cujos (*cuyos*) valores foram empregados no cálculo do IMC. O cálculo do IMC usou a fórmula: peso (kg) dividido pelo (*por el*) valor da altura (m) ao (*al*) quadrado. Nessa ocasião (*En esa oportunidad*) todos os voluntários se apresentaram sem calçados e vestindo roupas leves (*sin zapatos y usando ropas livianas*). Na avaliação antropométrica também foram feitas (*se llevaron a cabo*) medidas dos perímetros dos segmentos corporais usando fita (*cinta*) antropométrica disposta sobre os (*ubicada sobre los*) maiores perímetros dos seguintes segmentos: braço, antebraço, coxa e perna (*muslo y pierna*). Para a medida da circunferência abdominal as crianças se posicionaram em bípede (*de pie*) e fita antropométrica foi colocada sobre uma linha horizontal imaginária que passava no ponto (*por el punto*) médio entre a borda (*margin*) inferior da última costela e a crista (*costilla y la cresta*) ilíaca.<sup>18</sup> c) Avaliação clínica: foi realizada a aferição de PA, ressaltando-se (*destacando*) que o tamanho do manguito foi ajustado ao (*del aparato se ajustó al*) tamanho do perímetro do braço das crianças obesas mórbidas a fim de se evitar erros (*evitar errores*) de medida. Também foram realizadas ausculta pulmonar e cardíaca de acordo com (*según las*) as técnicas convencionais de semiologia.

Os cuidados com a segunda fase da avaliação se iniciaram 24 h antes da realização do registro de FC que seria usado para análise da VFC, pois os (*ya que*) responsáveis pelas crianças foram orientados para que não permitissem (*no permitan*) que as mesmas realizassem (*los niños realizaran*) qualquer atividade físico-desportiva, não ingerissem substâncias estimulantes como café, chá, chocolate e refrigerantes, e que se preocupassem apenas em ter um bom sono (no mínimo oito horas) na noite (*dormir bien [mínimo de ocho horas] en la noche*) anterior ao procedimento.

Todos os registros dos batimentos (*de los latidos*) cardíacos foram realizados com emprego do cardiofrequencímetro Polar S810i® (Kempele – Finlândia) no horário (*en el horario*) compreendido entre 16:00 h e 17:00 h para se evitar interferências do ritmo circadiano da FC sobre os resultados. Os registros foram de curta duração com tempo (*corta duración con tiempo*) total de 12 min e foram conduzidos num (*en un*) ambiente tranquilo e silencioso. A sala era climatizada com temperatura controlada entre 22°C e 23°C e a umidade relativa do ar (*del aire*) entre 40% e 60%. Os voluntários permaneceram em supino sobre um colchonete (*acostados sobre un colchón*), relaxados, sem conversarem e sem se moverem (*sin conversar y sin moverse*).

Os batimentos cardíacos foram captados por uma interface (*interface*) IR® e desta, foram enviados por meio de sinais infravermelhos, ao computador (*rayos infrarrojos, a la computadora*), sendo a análise da VFC realizada no domínio do tempo (*en el dominio del tiempo*) (DT) pelo software Polar

Precision Performance® (Kempel – Finlândia). Os parâmetros utilizados na análise seguiram as orientações da *Task Force*.<sup>19</sup>

A taxa de amostragem (*La tasa de muestreo*) empregada foi de 1000 Hz sendo que o número dos dados amostrais variou em decorrência (*del muestreo varió como consecuencia*) da FC apresentada por cada um dos (*presentada por cada uno de los*) voluntários após o descarte dos (*luego del descarte de los*) dois minutos iniciais do registro, período no qual (*en que*) a FC ainda pode sofrer (*puede sufrir*) interferência decorrente dos ajustes corporais à nova posição (*a la nueva posición*).<sup>10,19,20</sup>

Antes do início do cálculo da VFC, foram realizadas inspeções visuais do registro e do (*del registro y del*) tacograma de FC em busca de possíveis artefatos que interferissem na análise (*artefactos posibles de interferir en el análisis*). Ainda antes das (*Aun antes de los*) análises, foi aplicado um filtro sobre os dados (*filtro sobre los datos*), recurso este disponível no (*disponible con el*) software utilizado.

Foram avaliados: a) os iRR médios; b) os desvios-padrão (*desviación estándar*) dos iRR em milissegundos (ms) - SDNN; c) a raiz quadrada da média da soma dos quadrados das (*del promedio de la suma de los cuadrados de las*) diferenças entre os iRR – RMSSD; e d) a porcentagem de iRR adjacentes com diferença (*adyacentes con diferencia*) superior a 50 ms – pNN50.

### Tratamento estatístico

Por apresentarem uma (*Al presentar una*) distribuição normal, os dados antropométricos e clínicos de ambos os grupos foram comparados por meio do teste *t* de Student, sendo considerado estatisticamente significativo o valor de  $p < 0.05$ .

Em relação aos (*Respecto de los*) parâmetros da VFC, aplicou-se o (*se aplicó*) teste não paramétrico de Mann Whitney, com nível de significância de  $p < 0.05$  para a comparação entre os grupos, enquanto que o (*mientras que el*) teste de correlação de Spearman foi aplicado sobre os valores das medidas de circunferência abdominal e os índices da VFC. O software utilizado nas análises estatística foi o *Graph Pad Prism 4.0*.<sup>®</sup>

### Resultados

Abaixo, na (*Abajo en la*) Tabela 1, estão apresentados os valores antropométricos, clínicos e laboratoriais das (*y de laboratorio de las*) crianças de ambos os grupos. Notar que as (*Obsérvese que las*) únicas variáveis que não se mostraram diferentes entre os grupos foram a estatura corporal, a PA sistólica e a PA diastólica.

Na Tabela 2 estão apresentados os valores da VFC obtidos em condição controlada ao repouso (*en reposo*). Houve maiores e significativos valores apresentados por parte das crianças NO em todos os (*NO en todos los*) parâmetros estudados.

As Figuras 1 e 2 mostram a correlação (*muestran la correlación*) entre dois parâmetros do DT da VFC que expressam a atividade parassimpática cardíaca e as medidas de circunferência abdominal das crianças OM. Constatou-se que o (*Se observa que el*) aumento nos valores da circunferência abdominal se relaciona significativamente com a redução da atividade parassimpática sobre o coração.

A Figura 3 mostra a significativa correlação positiva entre os dados da circunferência abdominal e os valores de FC das crianças obesas mórbidas. Nesse caso (*En ese caso*), constatou-se que o aumento dos (*aumento de los*) valores de circunferência abdominal se relaciona com o aumento nos valores de FC.

### Discussão

O presente estudo trata-se (*El presente estudio es*) de uma atualização do artigo publicado pelo mesmo autor e colabo-

**Tabela 1.** Valores médios antropométricos, clínicos e laboratoriais.

Variável	Obesos mórbidos (n = 15)	Não-obesos (n = 30)	p
Peso (kg)	57.7 ± 13.6	33.8 ± 4.8	< 0.001
Estatura (m)	1.4 ± 0.0	1.3 ± 0.0	ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 ± 13.6	17.0 ± 2.0	p < 0.001
Braço (cm)	28.2 ± 2.9	20.4 ± 1.6	p < 0.001
Antebraço (cm)	24.3 ± 2.3	19.1 ± 1.2	p < 0.001
Coxa (cm)	50.1 ± 5.9	40.6 ± 14.5	p < 0.001
Perna (cm)	35.1 ± 4.0	28.0 ± 3.2	p < 0.001
Circ. abdominal (cm)	83.9 ± 10.4	59.2 ± 6.4	p < 0.001
PA sistólica (mm Hg)	119.2 ± 13.4	112.5 ± 8.5	ns
PA diastólica (mm Hg)	76.6 ± 10.4	71.8 ± 8.9	ns
FC (bpm)	96.8 ± 10.2	80.5 ± 8.0	p < 0.001
HDL col (mg/dl)	45.4 ± 9.8	57.1 ± 9.5	p < 0.001
LDL col (mg/dl)	91.3 ± 12.3	81.9 ± 23.1	p < 0.05
Triglicérides (mg/dl)	104.4 ± 40.8	70.3 ± 26.7	p < 0.001
Glicemia (mg/dl)	94.0 ± 10.1	87.0 ± 6.2	p < 0.05

Circ. = circunferência; PA = pressão arterial; ns = não significante; HDL col = colesterol de alta densidade; LDL col = colesterol de baixa densidade.

**Tabela 2.** Variabilidade da Frequência Cardíaca – valores de medianas.

Domínio do tempo	Obesos mórbidos (n = 15)	Não-obesos (n = 30)	p
iRR médios (ms)	685.1	761.5	p < 0.05
SDNN (ms)	44.5	59.1	p < 0.05
RMSSD (ms)	43.2	65.1	p < 0.05
pNN50 (%)	9.6	21.0	p < 0.05

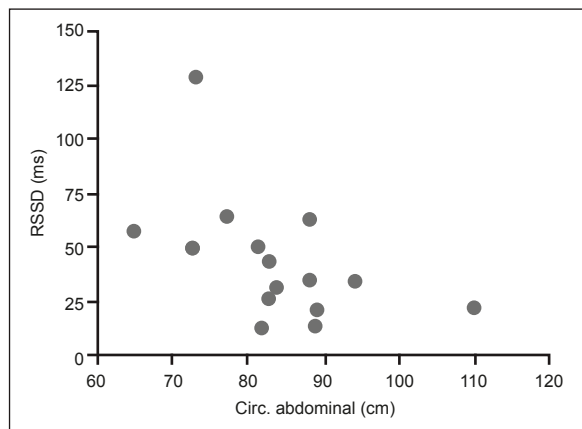
iRR = intervalos RR; SDNN = desvio padrão dos iRR médios; RMSSD = raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre iRR normais adjacentes; pNN50 = porcentagem de batimentos cardíacos adjacentes com diferença maior do que 50 ms.

radore, em 2009,<sup>10</sup> no qual (*en el que*) crianças não obesas e obesas de 9 a 11 anos de idade foram submetidas a avaliações laboratoriais, capacidade funcional cardiorrespiratória (CFCR) e análise da VFC.

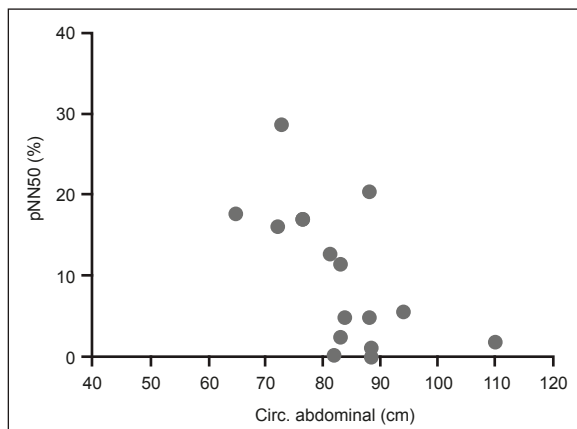
Por entender que a informação é a (*constituye la*) base para a tomada de decisões (*toma de decisiones*) e que a prevenção é (*la prevención es*) fundamental para a contenção dos problemas associados à obesidade presente desde a infância, este estudo mostra uma nova faceta das propostas (*nueva faceta de las propuestas*) de avaliação e controle da obesidade.

Naquele estudo (*En aquel estudio*) os resultados mais importantes foram que a obesidade infantil diminuiu (*redujo*) significativamente a capacidade física e o HDL colesterol, além de (*además de*) provocar o aumento do valor dos triglicérides e da atividade simpática cardíaca, sendo que essa última alteração foi constatada apenas quando as crianças estavam em posição bípede, após a manobra de mudança (*luego de la maniobra de cambio*) postural supino para bípede.

Na presente investigação o grupo de crianças NO é constituído pelo dobro (*NO representa el doble*) de voluntários comparado ao grupo avaliado em 2009, e a comparação dos dados se deu com um (*se realizó con un*) grupo de crianças obesas mórbidas (OM), diferentemente do grupo de crianças consideradas somente obesas de acordo com os mesmos (*según los mismos*) critérios de seleção dos voluntários utilizados no ano de 2009.



**Figura 1.** Correlação de Spearman entre os valores de circunferência abdominal e da raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes (RMSSD - marcador parassimpático) obtidos juntos às crianças obesas mórbidas.



**Figura 2.** Correlação de Spearman entre os valores de circunferência abdominal e da porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença superior a 50 ms (pNN50 – marcador parassimpático) obtidos juntos às crianças obesas mórbidas. Correlação de Spearman  $r = -0.60$ ;  $p < 0.05$ .

Não é novidade que o (*No es novedad que el*) aumento da prevalência e da severidade da obesidade tanto em crianças como em adolescentes também resulta em maiores prevalências de comorbidades na (*en la*) vida adulta, destacando-se a hipertensão arterial, o diabetes tipo 2, doenças no fígado decorrentes do acúmulo (*enfermedades del hígado por acumulación*) de gordura, ovários policísticos e graves distúrbios respiratórios, como a apnéia do sono.<sup>21,22</sup>

Apesar dessa consciência e entendimento geral sobre a questão, constata-se que elas não bastam (*ellas no son suficientes*) para conter os (*contener los*) problemas emergentes dessa patologia. Os clínicos passaram, então (*por lo tanto*), a dar muito mais atenção aos problemas da obesidade desde a infância. Há, portanto (*Hay, por lo tanto*), atualmente, uma expressiva preocupação com os efeitos da obesidade infantil durante a própria infância e adolescência e não mais somente com (*y no sólo con*) aspectos que seriam importantes quando a criança obesa atingisse a maturidade (*llegue a la madurez*).<sup>23</sup>

Dentro desse contexto, a proposta desse estudo foi a de ressaltar a importância da associação dos exames clínicos ao conhecimento das (*con el conocimiento de las*) medidas antropométricas das crianças, destacando-se nesse caso a medida da circunferência abdominal<sup>19,24,25</sup> e esta última medida estar associada à análise da VFC.

Ao se observar os (*Al observar los*) valores antropométricos presentes na Tabela 1, constata-se que eles apenas confirmam o que era esperado, ou seja (*es decir*), a existência de valores muito superiores para os OM em todos os perímetros dos (*de los*) segmentos corporais. Porém, vale ressaltar, que o (*Todavía, vale la pena destacar, que el*) valor médio das medidas das circunferências abdominais das crianças OM foi 24.7 cm (29.5%) maior do que o das (*mayor que el de las*) crianças NO, destacando-se como a diferença mais expressiva entre todos os parâmetros antropométricos comparados.

Devido ao achado acima relatado (*Debido al hallazgo ya informado*) e por sua importância destacada em outros estudos<sup>7-9,24-26</sup> a medida da circunferência abdominal foi utilizada como parâmetro de possível influência sobre os índices da VFC (Figuras 1, 2 e 3).

Ainda tomando por (*Aun teniendo como*) base a Tabela 1, constata-se que a PA não foi diferente entre os grupos, tal qual já havia sido documentado no estudo de 2009.<sup>10</sup> Esses dados se diferem dos apresentados por Rabbia et al (2003),<sup>13</sup> que documentaram maiores valores de PA em aferições feitas casualmente em crianças com idade média de 13.9 anos.

Estudos realizados por Riva et al (2001),<sup>26</sup> Grassi (1999)<sup>27</sup> e Rumantir et al (1999)<sup>28</sup> já haviam mostrado certa relação (*ya habían mostrado cierta relación*) entre obesidade e o aumen-

to da PA em decorrência (*como consecuencia*) de alterações relativas ao controle nervoso do coração. No entanto, há investigações cujos (*Sin embargo, hay investigaciones cuyos*) resultados se contrapõem ao observado acima (*al observado arriba*), tornando o tema ainda controverso (*aún controvertido*), pois o (*pues el*) que parece mesmo sugerir alterações na PA em decorrência da obesidade, é a velocidade do ganho de peso corporal.<sup>29</sup> Desta forma, grupos de obesos que ganharam peso aos poucos, tendem a não (*incremientaron el peso de a poco, tienden a no*) apresentar significativo aumento de PA, como possivelmente aconteceu com o (*ocurrió con el*) grupo de crianças OM do presente estudo.

No entanto, o LDL colesterol que em nosso estudo de 2009 não havia sido diferente entre os grupos NO e obeso, nesse caso se diferenciou (*en ese caso fue diferente*). A explicação para isso talvez seja que no (*eso quizás sea que en el*) estudo anterior o grupo controle foi comparado ao grupo de crianças obesas, enquanto que no (*mientras que en el*) presente estudo essa comparação se deu com um (*ocurrió con un*) grupo de crianças com obesidade mórbida.

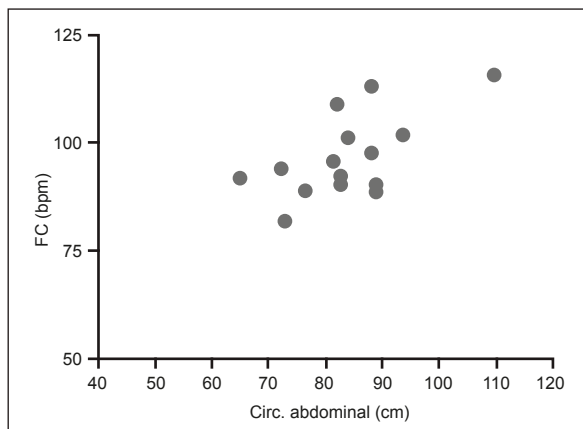
Outros aspectos relevantes com relação ao aspecto cardiovascular e à síndrome metabólica é que os valores de triglicérides e glicemia foram maiores nas ( *fueron más grandes en los*) crianças OM, ao mesmo tempo em que seus valores de HDL colesterol foram menores.

Pelos resultados clínico-laboratoriais apresentados pelos OM, mesmo sem se levar em conta suas (*aún sin tener en cuenta sus*) repercussões sobre a antropometria, já se pode inferir (*se puede concluir*) que apesar de não mostrarem valores considerados anormais (ver Tabela 1), eles são (*ellos son*) preocupantes, pois ao se diferirem do (*ya que al diferir del*) grupo controle estão sinalizando no (*apuntando en el*) sentido da necessidade de serem monitorados (*de ser monitoreados*). Acredita-se, portanto (*Se concluye, por lo tanto*), que há (*existen*) distúrbios metabólicos sub-liminares que, ao serem analisados (*cuando son evaluados*) conjuntamente, ganham relevância.

A afirmação acima ganha destaque quando são (*La afirmación arriba se destaca cuando son*) observados os dados da (*los datos de la*) Tabela 2. Todos os valores da VFC analisados foram estatisticamente diferentes entre os grupos, confirmando que a obesidade mórbida alterou a modulação autonômica cardíaca, reduzindo o tônus parassimpático.

Essas alterações estão de acordo com alguns (*están en concordancia con algunos*) estudos que mostraram redução do tônus parassimpático cardíaco de crianças e adolescentes obesos, mesmo empregando (*aun utilizando*) métodos distintos para coleta e/ou análise da VFC. Como exemplo, Riva et al (2001)<sup>26</sup> usaram a análise da VFC no domínio da fre-





**Figura 3.** Correlação de Spearman entre os valores de circunferência abdominal e da FC obtidos juntos às crianças obesas mórbidas. Correlação de Pearson  $r = 0.61$ ;  $p < 0.01$

quência, Vanderlei et al (2010),<sup>30</sup> empregou índices geométricos e Rabbia et al (2003)<sup>13</sup> e Martini et al (2001)<sup>31</sup> aplicaram registros de 24 h. Em suma, apesar destas análises serem diferentes (*En síntesis, aunque estos análisis son diferentes los*) resultados foram os mesmos (*los mismos*), reforçando a presente alegação (*afirmación*) de que a obesidade diminui o tônus parassimpático cardíaco.

Para aprofundar as (*Para profundizar los*) análises da influência da obesidade sobre a VFC, aplicou-se a correlação de Spearman (Figuras 1 e 2) sobre os valores das medidas de circunferência abdominal e os índices RMSSD e pNN50, sendo estes dois últimos, índices que refletem a (*reflejan la*) atividade parassimpática da VFC no DT.<sup>10,11,19</sup> O resultado

mostrou significativa relação inversa, ou seja (*es decir*), com o (*con el*) aumento da circunferência abdominal há proporcional redução da (*hay reducción proporcional de la*) atividade parassimpática cardíaca nas crianças OM.

Em contrapartida, ao se correlacionar os (*cuando se correlacionan los*) valores da FC de repouso com os da (*reposo con los de la*) circunferência abdominal, constatou-se significativa correlação positiva entre essas variáveis, concluindo-se (*concluyendo*) que quanto maior for a (*cuanto más grande la*) circunferência abdominal, maior tenderá a ser a FC das crianças OM.

Esses achados mostram que a (*Estos hallazgos muestran que el*) análise da VFC se mostra um (*representa un*) recurso importante a ser incluído na avaliação de crianças com obesidade e vem reforçar a (*refuerza la*) necessidade de ser analisado conjuntamente com os tradicionais exames clínicos e laboratoriais empregados há (*de laboratorio utilizados hace*) algumas décadas.

## Conclusões

Os tradicionais exames laboratoriais mostraram alterações no grupo de crianças obesas mórbidas, com maiores valores de glicemia, colesterol LDL e triglicérides, associados aos menores valores de HDL colesterol, confirmando sua eficiência em detectar quadros de (*su eficacia para detectar cuadros de*) síndrome metabólica em andamento (*en curso*). Da mesma forma, clinicamente documentou-se maior valor de FC, sem alteração nos valores de PA.

Com relação à análise da VFC, esta revelou diminuição da atividade parassimpática cardíaca a qual se correlacionou com os (*que se correlacionó con los*) maiores valores de circunferência abdominal, mostrando que esse tipo de análise já poderia estar fazendo parte da rotina da (*ya podría ser parte de la rutina de*) avaliação de crianças com obesidade.

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

**Cómo citar este artículo:** Paschoal MA. - Avaliação e (Evaluación y) autonômica modulação em crianças não (niños no) obesas e obesas mórbidas. *Salud i Ciencia* 18(8): 717-721, Mar 2012

**How to cite this article:** Paschoal MA. - Autonomic evaluation and modulation in non-obese and morbidly obese children. *Salud i Ciencia* 18(8): 717-721, Mar 2012

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

## Bibliografía

- World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation, Vol 894. WHO: Geneva 2000.
- Leite N, Milano GE, Cieslak F, Stefanello JMF, Radominski RB. Aptidão cardiorrespiratória, perfil lipídico e metabólico em adolescentes obesos e não-obesos. *Rev Bras Educ Fis Esporte* 23(3):275-82, 2009.
- Progress in preventing childhood obesity: how do we measure up? Washington DC. Institute of medicine report brief. September 2006, available at: [http://www.iom.edu/Object.File/Master/36/984/11722\\_report\\_brief.pdf](http://www.iom.edu/Object.File/Master/36/984/11722_report_brief.pdf).
- Wearing SC, Henning EM, Byrne EM, Steele NM, Hills AP. The impact of childhood obesity on musculoskeletal form. *Obesity Reviews* 7:209-218, 2006.
- Reilly JJ, Methven E, McDowell ZC, Hacking B, Alexander D, Stewart L, Kelnar CJ. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child* 88:748-752, 2003.
- Giuliano ICB, Caramelli B, Duncan BB, Pellanda LC. Children with adult hearts. *Arq Bras Cardiol* 93(3):197-198, 2009.
- McCarthy HD. Body fat measurements in children as predictors for the metabolic syndrome: focus on waist circumference. *Proceedings of the Nutrition Society* 65:385-392, 2006.
- Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lusting RH et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents. *Circulation* 119:628-647, 2009.

- Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 23:706-13, 2002.
- Paschoal MA, Trevizan PF, Scodeler NF. Heart rate variability, blood lipids and physical capacity of obese and non-obese children. *Arq Bras Cardiol* 93(3):239-246, 2009.
- Gutin B, Barbeau P, Litaker MS, Ferguson M, Owens S. Heart rate variability in obese children: Relations to total body and visceral adiposity, and changes with physical training and detraining. *Obesity Research* 8(1):12-19, 2000.
- Nagai N, Moritani T. Effect of physical activity on autonomic nervous system function in lean and obese children. *Int J Obesity* 28:27-33, 2004.
- Rabbia F, Silke B, Conterno A, Grosso T, De Vito B et al. Assessment of cardiac autonomic modulation during adolescent obesity. *Obes Res* 11:541-8, 2003.
- Yakinci C, Mingen B, Karabiber H, Tayfun M, Evereklioglu C. Autonomic nervous system functions in obese children. *Brain Dev* 164:59-66, 2000.
- Paschoal MA, Pereira MC. Modulação autonômica cardíaca nas posições supina e bipede em crianças não obesas, obesas e obesas mórbidas. *Rev Ciênc Méd* 19(1-6):33-41, 2010.
- Vanderlei LCM, Pastre CM, Freitas Júnior JF, de Godoy MF. Geometric Indexes of heart rate variability on obese and eutrophic children. *Arq Bras Cardiol* 95(1):35-40, 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics

- Pediatrics 109(1):45-60, 2002.
- Heyward VH, Stolarczyk LM. Applied body composition assessment. Champaign, IL: Human Kinetics; 1996.
- European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability - standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use task force. *Circulation* 93(5):1043-65, 1996.
- Daniels SR. The consequences of childhood overweight and obesity. *Future Child* 16:47-67, 2006.
- Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, Eckel RH, Sanner B M. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit - executive summary. *Circulation* 119:2114-2123, 2009.
- Bath JA, Baur LA. Management and prevention of obesity and its complications in children and adolescents. *Med J Aust* 182:130-5, 2005.
- Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutrition* 69:308-17, 1999.
- Fernández JR, Redden DT, Petrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, and Mexican-American, children and adolescents. *The Journal of Pediatrics* 145:439-44, 2004.
- Lee S, Bacha F, Arlanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. *The Journal of Pediatrics* 149:809-16, 2006.

# Resultados de un seguimiento prolongado de pacientes con ictus isquémicos criptogénicos

## *Outcome of a prolonged follow-up of patients with cryptogenic infarct*



**Ernest Palomer Soler**

Doctor en Medicina, Médico Adjunto, Unidad de Neurología, Hospital de Mataró, Mataró, España

**Pilar Fossas Felip**, Doctora en Medicina, Hospital de Mataró, Mataró, España

**Antonio Tomás Cano Orgaz**, Doctor en Medicina, Hospital de Mataró, Mataró, España

**Pilar Sanz Cartagena**, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital de Mataró, Mataró, España

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 10/7/2011 - Aprobación: 21/11/2011  
Primera edición, www.siicsalud.com: 24/11/2011  
Segunda edición, ampliada y corregida: 2/3/2012

Enviar correspondencia a: Ernest Palomer Soler,  
Carretera de Cirera s/n, 08304, Mataró,  
España  
epalomer@csdm.cat

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

### Abstract

**Objective:** To analyze the outcome of patients with cryptogenic infarct (CI) after a follow-up period of 1 year. **Methods:** We identified 121 consecutive patients with a CI from our prospective stroke register during a 4-year period. They were followed up for 1 year and we recorded stroke recurrence, cardiovascular events and other events. We analyzed data from our study and we correlated it with data from a review of the literature. **Results:** Mean age was 70.6 years and 53% were male. Middle cerebral artery (MCA) was the most affected territory (52 cases); seventy percent of those patients showed cortical involvement. None of the patients died during admission. During the 1-year period, atrial fibrillation (AF) was detected in 7 patients (6.54%), their mean age was 75 years, and in 5 of them the CI was in MCA territory (4 with cortical involvement, only one with deep infarction). Three patients (2.76%) suffered a recurrent ischemic stroke, in weeks 15, 16 and 44 after the CI. In all 3 cases the infarct was also considered cryptogenic. Two patients suffered a myocardial infarction and 4 died during the follow-up period. **Conclusion:** In our series, rate of stroke recurrence and cardiovascular events after a CI was low. Eleven percent of patients with a CI involving cortical MCA territory developed FA during the following year, so this subgroup of patients might benefit from a more complete cardiologic study.

**Key words:** stroke, cyptogenic infarct, recurrence, atrial fibrillation

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la evolución de los pacientes con un infarto criptogénico (IC) tras un año de seguimiento. **Método:** De nuestro registro prospectivo de ictus, durante un período de 4 años, identificamos 121 pacientes consecutivos con un IC. Se recogieron datos de recurrencia del ictus, eventos cardiovasculares y otras incidencias tras un año de seguimiento. Analizamos los datos de nuestro estudio y se correlacionan con datos de revisión bibliográfica. **Resultados:** Edad media: 70.6 años, 53.7% de varones. La arteria cerebral media (ACM) fue el territorio más afectado (52 casos), 70% de ellos con afección cortical. Ningún paciente falleció durante el ingreso. Durante el período de seguimiento, se detectó fibrilación auricular (FA) en 7 pacientes (6.54%), su edad media fue 75 años y en cinco de ellos el IC había sido en el territorio de la ACM (cuatro superficiales y uno profundo). Tres pacientes (2.76%) sufrieron una recurrencia del ictus isquémico, en las semanas 15, 16 y 44 después del IC. En los tres casos el ictus fue nuevamente considerado criptogénico. Dos pacientes sufrieron un infarto agudo de miocardio y cuatro fallecieron (infarto de miocardio, neoplasia de esófago, neumonía y muerte súbita). **Conclusión:** En nuestra serie, la tasa de recurrencia y de episodios cardiovasculares en el primer año tras un IC es baja. Un 11% de los pacientes con un IC en el territorio cortical de la ACM presentaron FA en el año siguiente, por lo que detectamos un subgrupo de IC tributarios de estudios cardiológicos más extensos.

**Palabras clave:** ictus, infarto criptogénico, recurrencia, fibrilación auricular

### Introducción

De acuerdo con los criterios TOAST<sup>1</sup> para la clasificación de los ictus isquémicos, un 9%-38% de los infartos cerebrales son de causa desconocida.<sup>2-12</sup> Este último grupo incluye los que tienen más de una posible causa (habitualmente la asociación de origen cardioembólico y ateromatosis de grandes vasos), aquellos cuyo estudio ha sido incompleto y aquellos a los que no se les ha encontrado una causa a pesar de haberse realizado un estudio etiológico completo.

La frontera para poder afirmar que el estudio etiológico de un ictus isquémico ha sido completo no está bien delimitada y dependerá de varios factores. En principio, debe haberse estudiado el parénquima cerebral con una prueba de neuroimagen que ponga de manifiesto la localización y tamaño del infarto, así como un estudio neurovascular y cardiológico, la extensión de los cuales dependerá del criterio del médico responsable.<sup>13</sup> Por ejemplo, es poco común en la práctica clínica diaria la realización de técnicas cruentas o molestas para pacientes mayores o con una mala situación funcional. En cambio, hay acuerdo para considerar que en un individuo joven debe realizarse un estudio más extenso que en pacientes de edad avanzada, ya que el perfil etiológico es distinto.

Hasta la fecha, diversos estudios han analizado el índice de recurrencia de eventos cerebrovasculares en los diferentes subtipos de ictus. En los infartos de causa indeterminada se sitúa entre el 7%-30% el primer año, habitualmente es menos frecuente que en los aterotrombóticos y cardioembólicos, pero más que en los lagunares.<sup>5-7,10,14-19</sup> De todas formas, hay que considerar que el perfil del paciente con infarto criptogénico (IC) puede ser muy diverso, incluyendo el infarto de pequeño tamaño pero que no puede ser considerado estrictamente lagunar, así como aquel con sospecha de mecanismo embólico pero en el que no se detecta enfermedad cardíaca. Habitualmente, el tratamiento de elección para la prevención secundaria es la antiagregación plaquetaria.

Recientemente, hemos publicado un estudio<sup>20</sup> que se diseñó con el objetivo de realizar un seguimiento de aquellos pacientes diagnosticados de IC, centrado especialmente en la aparición de recurrencias cerebrovasculares y cardiovasculares, así como todas aquellas circunstancias que pudieran cambiar su clasificación etiológica. En el presente artículo pasamos a revisar los datos más relevantes del citado estudio y posteriormente actualizamos la discusión.

## Metodología del estudio

En 2002 se inició el registro prospectivo de ictus en nuestro hospital, posteriormente adaptado al formato BADISEN (Base de Datos de Ictus de la Sociedad Española de Neurología). Dicho registro incluye datos de filiación; sociodemográficos; estado funcional previo; historial médico, con especial énfasis en los factores de riesgo vascular y antecedentes de ictus y otros eventos vasculares; datos clínicos y radiológicos del ictus actual; clasificación según la OSCP,<sup>21</sup> escala canadiense y NIHSS al ingreso; exploraciones complementarias realizadas; tipo de ictus; territorio vascular en los isquémicos y topografía en los hemorrágicos; clasificación etiológica según los criterios de la SEN;<sup>22</sup> evolución intrahospitalaria en forma de nuevos eventos cerebrovasculares deterioro neurológico (definido como un aumento de cuatro puntos o más en la escala NIH) o ambos; y al alta, escala canadiense, NIHSS, Rankin, tratamiento y destino. Desde febrero de 2002 a febrero de 2006, un total de 1 057 pacientes se incluyeron en dicho registro y representaron la población de estudio.

Para considerar un infarto como criptogénico con estudio completo y, por tanto, ser incluido en el análisis, se requería al menos una prueba de neuroimagen (en lo posible, resonancia magnética) más allá de las primeras 24 horas, un estudio neurovascular que incluyera troncos supraaórticos y las principales arterias intracraneales, y un estudio cardiológico, con al menos un electrocardiograma y un ecocardiograma (en caso de no tener realizado uno en los meses previos). En los casos de alta presunción de un origen cardioembólico, se realizaban ECG seriados durante el ingreso y un ECG-Holter de 24 horas. A criterio del neurólogo responsable, y en función de la sospecha diagnóstica y edad del paciente, se ampliaba el estudio diagnóstico con técnicas menos utilizadas habitualmente en práctica clínica diaria, como arteriografía convencional, ecocardiograma transesofágico y estudio analítico más completo (inmunológico, estudio de trombofilia). El tratamiento administrado y recomendado al alta fue el que el neurólogo responsable del paciente consideró más adecuado en cada caso.

De los 1 057 ictus incluidos, un total de 802 fueron infartos cerebrales. De ellos, 220 (27.4%) fueron de causa desconocida, divididos de la siguiente manera: 46 por más de una causa, 57 por estudio insuficiente y 121 de causa desconocida con estudio considerado completo (15.1% del total de infartos). Sólo éstos últimos fueron considerados IC y han sido el grupo motivo de estudio.

A los pacientes con IC se les realizó un seguimiento durante un período de 12 meses, en visita a Consulta Externa siempre que fuera posible o, en su defecto, mediante entrevista telefónica. Se recogen durante este período datos de recurrencia de ictus (analizando los mismos parámetros que en el ictus inicial), episodios cardiovasculares, muerte y cualquier incidencia que motivara un posible cambio en el diagnóstico etiológico.

## Resultados

Los datos generales de la serie se muestran en la Tabla 1. En total, se incluyeron 121 pacientes, 65 hombres (53.7%) y 56 mujeres, con una media de edad de 70.6 años. El factor de riesgo vascular más frecuente fue la hipertensión arterial (58.7%), seguido de la dislipidemia (40.5%), el tabaquismo (23.1%) y la diabetes mellitus (23.1%). Trece pacientes (10.7%) tenían antecedente de ictus: uno de ellos había sido considerado aterotrombótico de gran vaso, cinco de pequeños vasos, dos criptogénicos, en cuatro desconocíamos los datos y uno había sido un hematoma. Veintiún pacientes (17.4%) estaban en tratamiento antitrombótico, 17 con aspirina, 3 recibían clopidogrel y uno era tratado con acenocumarol (debido a un tromboembolismo pulmonar reciente). Además, un paciente tenía antecedente de endarterectomía carotídea (Tabla 1).

Tabla 1. Datos generales de la serie.

Sexo (% varones)	65 (53.7%)
Media de edad	70.6 años
Factores de riesgo	
Tabaquismo	28 (23.1%)
Hipertensión	78 (58.7%)
Diabetes mellitus	28 (23.1%)
Dislipidemia	49 (40.5%)
Ictus previo	13 (10.7%)
Rankin previo (% 0-1)	117 (96.7%)
Tratamiento previo	
Aspirina	17 (14.0%)
Clopidogrel	3 (2.5%)
Acenocumarol	1 (0.8%)
NIHSS ingreso (mediana [25-75])	3 [1-5]
OSCP	
TACI	7 (5.8%)
PACI	56 (46.2%)
LACI	36 (29.8%)
POCI	22 (18.2%)
Territorio vascular	
ACM superficial	36 (29.7%)
ACM profunda	16 (13.2%)
ACP	16 (13.2%)
Coroidea anterior	14 (11.6%)
Cerebelosas	14 (11.6%)
Otras	25 (20.7%)
Tratamiento al alta	
Aspirina	81 (66.9%)
Clopidogrel	33 (27.3%)
Aspirina + clopidogrel	2 (1.7%)
Acenocumarol	5 (4.1%)

De acuerdo con la clasificación OSCP, 7 infartos (5.8%) fueron tipo TACI, 56 (46.2%) PACI, 36 (29.8%) LACI y 22 (18.2%) POCI. El territorio vascular más afectado fue la arteria cerebral media (ACM), con 52 casos (43.0%), 36 con compromiso cortical y 16 con afectación exclusivamente subcortical, seguido de la arteria cerebral posterior (ACP) (13.2%) y de la coroidea anterior (11.6%).

En el estudio diagnóstico, se efectuó resonancia magnética nuclear (RMN) craneal a un 87.6% de pacientes, tomografía computarizada al resto, ecografía Doppler de troncos supraaórticos al 96.7%, Doppler transcraneal al 94.2%, angiografía por RMN a un 23.1%, angiografía por sustracción digital a 3.3%, ecocardiograma transtorácico a un 90.1%, transesofágico a un 4.9% y ECG-Holter de 24 horas a un 62.8%. A todos los pacientes se les efectuó una extracción para análisis de laboratorio (hemograma, bioquímica y estudios de coagulación) y un electrocardiograma.

La mediana de la NIHSS al ingreso fue de 3, y al alta de 1. Durante el ingreso ningún paciente sufrió recurrencia en forma de AIT, nuevo infarto o hemorragia, pero cuatro presentaron deterioro neurológico.

Al alta, 79 pacientes (65.3%) tenían un Rankin igual o inferior a 2, y 85 (70.2%) pudieron ser dados de alta a su domicilio. Como prevención secundaria, 116 pacientes (95.9%)

recibieron tratamiento antiagregante, 81 con aspirina, 33 con clopidogrel, y dos, la combinación de ambos. Los cinco restantes fueron tratados con anticoagulantes orales.

En lo que respecta a la evaluación extrahospitalaria y el seguimiento a largo plazo, no se pudo completar el año de seguimiento en 14 pacientes (11.5%), dado que no acudieron a los controles ni se les pudo localizar por teléfono.

Durante el período de seguimiento se detectó fibrilación auricular (FA) en siete pacientes, en las semanas 5 (dos de ellos), 8, 16, 32, 45 y 50 después del ictus (Tabla 2). De todos ellos, a cinco se les había realizado un ECG-Holter de 24 horas durante el ingreso, que en ningún caso había mostrado arritmias. Cuatro de los siete pacientes superaban los 75 años, y seis, los 65. El infarto cerebral había sido en el territorio de la ACM en cinco de ellos (cuatro con afección superficial), ACP en uno y cerebelosa anteroinferior (ACAI) en el restante. Por tanto, 4 de los 36 pacientes (11.1%) con un infarto superficial de la ACM presentaron FA durante los 12 meses siguientes (Tabla 2).

Se produjo un nuevo ictus isquémico en tres pacientes, en las semanas 15, 16 y 44. Dos de ellos habían sufrido el primer infarto en la ACM y el tercero en la ACP, todos ellos con afección superficial. En todos los casos el infarto fue considerado nuevamente criptogénico, ya que no coincidió con ninguno de los que se detectó la FA. Sólo uno de los tres repitió el ictus en el mismo territorio (ACM cortical). Los tres pacientes eran fumadores, dos de ellos hipertensos y uno dislipidémico, y los tres habían recibido aspirina como tratamiento preventivo tras el primer ictus. Dos pacientes sufrieron un infarto de miocardio (IAM), en las semanas 5 y 16. Cuatro pacientes fallecieron, a causa de un IAM (semana 5), muerte súbita (semana 8), neoplasia esofágica (semana 9) y neumonía (semana 13).

## Discusión

El estudio analiza las características de los IC y sus circunstancias después de un año de seguimiento. La frecuencia de infartos de causa desconocida de nuestra serie se situó dentro de los márgenes habituales, tanto si incluimos los tres subtipos (doble causa, estudio incompleto y estudio completo) como si limitamos el análisis a aquellos IC tras estudio completo. En el primer caso, el porcentaje varía entre el 10% y el 36% según los autores<sup>2-5,7-10,12,19</sup> (27.4% en nuestra serie). Menos son los estudios que han analizado la frecuencia específica de los IC tras el examen completo, situándose entre el 6% y el 20%<sup>4,7,11</sup> (15.1% en nuestra serie).

Como se puede observar de los datos anteriores, las cifras de frecuencia de IC son muy variables. Ello se debe a varios factores: en primer lugar, como se ha comentado, los criterios de inclusión son distintos de un estudio a otro, ya que el límite para considerar un estudio etiológico como completo no es nítido y a menudo se deja a criterio del neurólogo responsable. Por otra parte, los criterios para que un ictus sea catalogado en una u otra etiología están sometidos actualmente a revisión. Así, por ejemplo, algunos autores han sugerido que los infartos subcorticales mayores de 15 mm, considerados criptogénicos, tienen una fisiopatología similar y, por tanto, la enfermedad de pequeños vasos está subdiagnosticada,<sup>23,24</sup> actualmente la etiología del infarto lagunar es un concepto en revisión.<sup>25</sup> Por otra parte, recientemente se ha propuesto un nuevo sistema de clasificación etiológica para el ictus isquémico, la clasificación A-S-C-O,<sup>26</sup> que otorga un valor de 1 a 3 para cada subtipo, en función de criterios de probabilidad, de manera que se mejora la precisión diagnóstica, disminuyendo así el porcentaje de infartos criptogénicos.

La tasa de recurrencia (2.8% de los que pudo efectuarse seguimiento a los 12 meses) fue baja en compa-

**Tabla 2.** Evolución extrahospitalaria. Detección de fibrilación auricular.

Paciente	Edad	Ecocardiograma <sup>(1)</sup>	Holter-ECG <sup>(1)</sup>	Territorio infarto	Semana FA <sup>(2)</sup>
11	79	Sí	Sí	AICA	8
21	67	Sí	Sí	ACM cortical	5
26	58	Sí	No	ACM profunda	5
27	82	Sí	Sí	ACP cortical	32
66	88	No	No	ACM cortical	45
75	80	Sí	Sí	ACM cortical	50
116	74	Sí	Sí	ACM cortical	16

<sup>(1)</sup>Realizado durante el ingreso. <sup>(2)</sup>Número de semana, tras el ictus, en que se detecta la FA.

ración con la referida en la literatura, que se cifra en el 5.1%-13%.<sup>5,6,10,11,14,18,27,28</sup> La pérdida de un 11% de pacientes en el seguimiento podría haber influido en esta cifra, ya que alguno de estos pacientes podría haber sufrido una recurrencia. Por otra parte, en la clasificación etiológica fuimos estrictos a la hora de considerar como de pequeños vasos únicamente los infartos profundos de diámetro inferior a 15 mm, a diferencia de lo que han sugerido algunos autores (como se ha discutido previamente). Por lo tanto, los infartos subcorticales de diámetro superior a 15 mm fueron considerados criptogénicos si no se hallaba otra causa. Dado que es posible que muchos de ellos tuvieran enfermedad de pequeños vasos subyacente, habitualmente de buen pronóstico, ello puede haber contribuido al bajo índice de recurrencia. En cualquier caso, nuestros datos han confirmado que la tasa de recurrencia de los infartos criptogénicos es baja, especialmente en comparación con los aterotrombóticos y cardioembólicos.

A nuestro juicio, el aspecto más interesante de los resultados fue la detección de FA en siete pacientes durante el año posterior al IC, este dato es aun más llamativo (11%) si lo limitamos a los infartos de la ACM con afección cortical. Aunque el estudio no fue diseñado específicamente para estudiar la incidencia de arritmias paroxísticas en estos pacientes, sí permite deducir que en los infartos corticales en los que se sospecha un mecanismo embólico y no se haya detectado la causa, especialmente en personas de edad avanzada, debe investigarse la posible presencia de una FA paroxística. En los últimos años se han propuesto diversos métodos para detectarla. La realización de ECG-Holter seriados puede ser de gran utilidad, ya que el rendimiento de dicha prueba aumenta con el tiempo de monitorización.<sup>29</sup> La monitorización electrocardiográfica transtelefónica también aumenta la tasa de detección de fibrilación auricular paroxística.<sup>30</sup> Por último, la monitorización cardíaca de eventos durante 30 días puede llegar a detectar fibrilación auricular en el 20% de los pacientes con un infarto cerebral criptogénico.<sup>31</sup>

Reconocemos que en nuestro estudio la cifra de ecocardiogramas transesofágicos (ETE) realizados puede considerarse baja tratándose de una serie de IC. El ETE es una prueba que permite diagnosticar la presencia de un foramen oval permeable,<sup>32</sup> con aneurisma del *septum* o sin él, ateromatosis aórtica,<sup>33</sup> además de ser más preciso en el estudio global que la ecocardiografía transtorácica. El papel del foramen oval permeable en la etiopatogenia del ictus está actualmente en discusión, así como su tratamiento.<sup>34</sup> Respecto de la ateromatosis aórtica, y aunque el mecanismo patogénico también ha sido motivo de discusión, así como su tratamiento,<sup>35</sup> sí se conoce que la presencia de placas complicadas incrementa significativamente el riesgo de ictus. En la serie de Pujadas y col.,<sup>28</sup> se realizó un ETE a todos los pacientes que presentaron recurrencia después de un IC, en el 82.4% se demostró la presencia de placas complejas, y los autores concluyeron que se trata de una exploración poco utilizada. Más recientemente, se ha postulado que incluso las placas complejas

en la aorta descendente proximal podrían desempeñar un papel en la etiología de los ictus criptogénicos, debido a la existencia de un flujo diastólico retrógrado.<sup>36</sup> En los casos en que nadie discute la necesidad de un ETE es en el estudio etiológico de un infarto cerebral en pacientes menores de 55 años, donde el rendimiento supera el 50%.<sup>37</sup> De los once pacientes (9%) menores de 55 años de nuestra serie, sólo a dos no se les realizó ETE, en un caso por tratarse de un individuo extranjero que regresó a su país, y en el otro porque no dio su consentimiento.

También puede considerarse una limitación de nuestro estudio la heterogeneidad de la serie, con un perfil topográfico

distinto en muchos pacientes, así como en sus exploraciones complementarias. La explicación a este hecho es que se trató de un estudio realizado en la práctica clínica diaria, y a partir de una serie de pacientes consecutivos y no seleccionados con el fin, precisamente, de detectar si existía un perfil de pacientes con pronóstico distinto, como así fue.

En resumen, en nuestra serie el pronóstico de los infartos criptogénicos fue bueno, con una baja tasa de recurrencia; detectamos un subgrupo de pacientes con infartos corticales en los que debe apurarse la búsqueda de una cardiopatía embolígena, y valorarse la monitorización electrocardiográfica de larga duración, incluso después del alta hospitalaria.

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

**Cómo citar este artículo:** Palomeras Soler E, Fossas Felip P, Cano Orgaz AT, Sanz Cartagena P. Resultados de un seguimiento prolongado de pacientes con ictus isquémicos criptogénicos. *Salud i Ciencia* 18(8): 722-725, Mar 2012.

**How to cite this article:** Palomeras Soler E, Fossas Felip P, Cano Orgaz AT, Sanz Cartagena P. Outcome of a prolonged follow-up of patients with cryptogenic infarct. *Salud i Ciencia* 18(8): 722-725, Mar 2012.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

#### Bibliografía

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ y col. and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 24:35-41, 1993.
- Moulin T, Tatu L, Crépin-Leblond T, Chavot D, Bergès S, Rumbach L. The Besançon Stroke Registry: An acute stroke registry of 2.500 consecutive patients. *Eur Neurol* 38:10-20, 1997.
- Marti-Vilalta JL, Arboix A. The Barcelona Stroke Registry. *Eur Neurol* 41:135-142, 1999.
- Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, y col. The Athens Stroke Registry: Results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovascular Dis* 10:133-141, 2000.
- Petty GW, Brown Jr RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes. A population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 31:1062-1068, 2000.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 32:2735-2740, 2001.
- Bang OY, Lee PH, Joo SY, Lee JS, Joo IS, Huh K. Frequency and mechanisms of stroke recurrences after cryptogenic stroke. *Ann Neurol* 54:227-234, 2003.
- Sapostnik G, Del Brutto OH, for the Iberoamerican Society of Cerebrovascular Diseases. Stroke in South America. A systematic review of incidence, prevalence and stroke subtypes. *Stroke* 34:2103-2108, 2003.
- Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 62:569-573, 2004.
- Soda T, Nakayasu H, Maeda M, y col. Stroke recurrence within the first year following cerebral infarction - Tottori University Lacunar Infarction Prognosis Study (TULIPS). *Acta Neurol Scand* 110:343-349, 2004.
- Santamarina E, Rubiera M, Molina CA, y col. Pronóstico funcional tras un año de seguimiento en pacientes con infarto cerebral de causa desconocida y foramen oval permeable. *Med Clin* 124:561-565, 2005.
- Arboix A, Cendrós V, Besa M, y col. Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome. Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis* 26:509-516, 2008.

- Ay H, Benner T, Arsava EM, y col. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The causative classification of Stroke System. *Stroke* 38:2979-2984, 2007.
- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, y col. Infarcts of undetermined cause: The NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 25:382-390, 1989.
- Anderson CG, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, Stewart-Wynne EG. Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 25:1935-1944, 1994.
- Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 16(Suppl.1):14-19, 2003.
- Hardie K, Jamrozik K, Hankey GJ, Broadhurst RJ. Trends in five-year survival and risk of recurrent stroke after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 19:179-185, 2005.
- Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth Jr WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology* 65:835-842, 2005.
- Xu G, Liu X, Wu W, Zhang R, Yin Q. Recurrence after ischemic stroke in chinese patients: impact of uncontrolled modifiable risk factors. *Cerebrovasc Dis* 23:117-120, 2007.
- Palomeras E, Fossas P, Cano AT, Sanz P. Infartos criptogénicos. Estudio de un año de seguimiento. *Neurología* 24:304-308, 2009.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 337:1521-1526, 1991.
- Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J, en representación del Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. *Neurología* 17(Suppl.3):3-12, 2002.
- Kang DW, Chalela JA, Ezzeddine MA, Warach S. Association of ischemic lesion patterns on early diffusion-weighted imaging with TOAST stroke subtypes. *Arch Neurol* 60:1730-1734, 2003.
- Cho AH, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Is 15 mm size criterion for lacunar infarction still valid? A study on strictly subcortical middle cerebral artery territory infarction using diffusion-weighted MRI. *Cerebrovasc Dis* 23:14-19, 2007.
- Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis* 17(Suppl.1):58-62, 2004.

- Amarencu P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 27:502-508, 2009.
- Wong KS, Li H. Long-term mortality and recurrent stroke risk among chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. *Stroke* 34:2361-2366, 2003.
- Pujadas R, Arboix A, Anguera N, Oliveres M, Massons J, Comes E. Papel de las placas complejas de aterosclerosis en la recurrencia del infarto cerebral de etiología incierta. *Rev Esp Cardiol* 58:34-40, 2005.
- Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke. A systematic review. *Stroke* 38:2935-2940, 2007.
- Gaillard N, Deltour S, Vilotijevic B, y col. Detection of paroxysmal atrial fibrillation with transtelephonic EKG in TIA or stroke patients. *Neurology* 74:1666-1670, 2010.
- Elijovich L, Josephson SA, Fung GL, Smith WS. Intermittent atrial fibrillation may account for a large proportion of otherwise cryptogenic stroke: a study of 30-day cardiac event monitors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 18:185-189, 2009.
- Carod-Artal FJ, Vilela Nunes S, Portugal D. Trombofilia y foramen oval permeable en pacientes jóvenes afectos de ictus isquémico. *Neurología* 21:710-716, 2006.
- Castellanos M, Serena J, Segura T, Pérez-Ayuso MJ, Silva Y, Dávalos A. Atherosclerotic aortic arch plaques in cryptogenic stroke: a microembolic signal monitoring study. *Eur Neurol* 45:145-150, 2001.
- Serena J. Foramen oval permeable: ¿cómo y de qué es factor de riesgo? *Neurología* 21:689-694, 2006.
- Molina CA, Santamarina E, Alvarz-Sabín J. Cryptogenic stroke, aortic arch atheroma and patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis* 24(Suppl.1):84-88, 2007.
- Harloff A, Simon J, Brendecke S y col. Complex plaques in the proximal descending aorta: an underestimated embolic source of stroke. *Stroke* 41:1145-1150, 2010.
- Rus Mansilla C, Mesa Rubio D, Suarez de Lezo Cruz Conde J, Rodríguez Almodovar A, Duran Torralbo C, Delgado Ortega M. Utilidad del ecocardiograma transesofágico en pacientes jóvenes con ictus de origen desconocido y bajo riesgo cardiovascular. *Med Clin* 130:241-245, 2008.

# Adaptabilidad de cepas argentinas de *Trypanosoma cruzi* en *Dipetalogaster maxima* (Uhler, 1894)

## Adaptability of Argentine strains of *Trypanosoma cruzi* in *Dipetalogaster maxima*



### Sixto Raúl Costamagna

Doctor en Bioquímica y Master Internacional en Enfermedades Tropicales, Cátedra de Parasitología Clínica; Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Pcia. de Buenos Aires, Argentina

**Elena Concepción Visciarelli**, Doctora en Bioquímica, Cátedra de Parasitología Clínica; Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Pcia. de Buenos Aires, Argentina

**Omar Torno Cafasso**, Bioquímico, Cátedra de Parasitología Clínica; Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Pcia. de Buenos Aires, Argentina

**Oscar Ledesma Patiño**, Médico, Centro de Chagas de Santiago del Estero, Santiago del Estero, Argentina

**César Cuba Cuba**, Doctor en Ciencias Biológicas y en Parasitología, Área de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Brasilia, Brasil

Acceda a este artículo en  
siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 11/7/2011 - Aprobación: 1/9/2011  
Primera edición, www.siicsalud.com: 23/11/2011  
Segunda edición, ampliada y corregida:  
30/3/2012

Enviar correspondencia a: Sixto Raúl Costamagna, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, San Juan 670, 8000, Bahía Blanca, Pcia. de Buenos Aires, Argentina  
rcosta@uns.edu.ar

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

### Abstract

*Dipetalogaster maxima* (Uhler, 1894) is a species typical of the south of the Baja California peninsula, Mexico. The adaptability of Argentine strains of *Trypanosoma cruzi* to vectors of other latitudes could be of relevance to epidemiology as well as to xenodiagnosis. The purpose of the present study was thus to investigate whether or not there is good adaptation of *T. cruzi* strains (circulating in Santiago del Estero, Republic of Argentina) in *D. maxima* with respect to *T. infestans*. To this end, nymphs I of *D. maxima* and nymphs III of *T. infestans* were used. Ten (10) xenodiagnoses for each species were made in parallel, on non-treated chronic chagasic patients with positive serology. The average blood weight sucked by each arthropod was 61.4 mg for *T. infestans* and 63.8 mg for *D. maxima*. At 30 days post inoculation, faecal material from the insects was examined with optical microscopy. It could be observed that 30% of *T. infestans* samples and 20% of *D. maxima* samples were infected. All patients who evidenced positivity with *D. maxima* in the xenodiagnosis also showed positivity with *T. infestans*. The comparison of the results on infectiousness revealed a valid statistical significance that leads to conclude that the studied *T. cruzi* strains from the Republic of Argentina adapt to *D. maxima*. In view of the significant adaptability observed in the present study, this record of infectiousness of *D. maxima* with *T. cruzi*, recorded for the first time in chronic chagasic patients in the Republic of Argentina, seems to be a useful tool for xenodiagnosis. Furthermore, in spite of the habitat and current distribution of *D. maxima*, this adaptability could have future epidemiological implications as a consequence of the globalization processes and climatic changes currently occurring on Earth.

**Key words:** xenodiagnosis, *Dipetalogaster maxima*, *Trypanosoma cruzi*, *Triatoma infestans*

### Resumen

*Dipetalogaster maxima* habita el sur de la península de Baja California, México. La adaptabilidad de las cepas argentinas de *Trypanosoma cruzi* a vectores propios de otras latitudes podría tener importancia epidemiológica y para su uso en xenodiagnóstico. El objetivo principal del presente estudio fue investigar si existía buena adaptación de cepas de *T. cruzi* (circulantes en Santiago del Estero, Argentina) en *D. maxima*, comparativamente con *Triatoma infestans*.

Se utilizaron ninfas I de *D. maxima* y ninfas III de *T. infestans*, criadas en laboratorio. Se realizaron diez xenodiagnósticos sobre pacientes chagásicos crónicos no tratados, con serología positiva para cada especie, en paralelo. El peso promedio de sangre ingerida por cada ejemplar fue 61.4 mg para *T. infestans* y 63.8 mg para *D. maxima*. A los 30 días, la materia fecal de los insectos fue examinada al microscopio óptico. Se encontró que el 30% de los ejemplares de *T. infestans* y el 20% de los de *D. maxima* estaban infectados. Todos los pacientes que mostraron positividad en el xenodiagnóstico con *D. maxima* también fueron positivos con *T. infestans*. Comparados los resultados de infectividad, existió significación estadística válida para afirmar que las cepas de *T. cruzi* argentinas estudiadas se adaptaban a *D. maxima*. Consideramos importante este primer registro de infectividad de *D. maxima* con *T. cruzi* de pacientes chagásicos crónicos de la Argentina debido a la adaptabilidad significativa demostrada, ya que posibilitaría su utilización para xenodiagnóstico. Además, y a pesar del hábitat y la distribución actual de *D. maxima*, podría tener repercusiones epidemiológicas futuras, como consecuencia de los procesos de globalización y cambios climáticos que se observan en el planeta.

**Palabras clave:** xenodiagnóstico, *Dipetalogaster maxima*, *Trypanosoma cruzi*, *Triatoma infestans*

### Introducción

El xenodiagnóstico, el hemocultivo y las técnicas derivadas de la biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son los métodos de amplificación sugeridos para demostrar la presencia de *Trypanosoma cruzi* (Chagas, 1909) en pacientes chagásicos.<sup>1</sup> De ellos, el xenodiagnóstico, introducido por Brumpt en 1914,<sup>2</sup> es, hasta ahora, el método biológico más sensible, en especial en la fase aguda o para determinar el éxito o no de un tratamiento antiparasitario. Hasta el advenimiento de metodologías como la PCR, era considerado el método patrón para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas, particularmente cuando los resultados de la serología no eran concluyen-

tes, en pacientes con trastornos del sistema inmunitario o en el seguimiento posterior al tratamiento. El método permite demostrar la presencia de *T. cruzi* en pacientes con infección chagásica, con una sensibilidad del 100% para la etapa aguda de la enfermedad y del 9% al 87% en la etapa crónica.<sup>3-10</sup>

El protocolo de aplicación está estandarizado con la utilización de cuatro cajas que contienen, cada una, 10 ninfas de tercer estadio de *Triatoma infestans* (Klug, 1834), lo que hace un total de 40 ninfas III por determinación.<sup>6</sup> Si bien el xenodiagnóstico es una técnica muy valiosa por su especificidad diagnóstica, tiene algunas desventajas, entre las cuales se encuentra tener que disponer de un insectario para la pro-

visión de los triatómicos, lo que la hace poco aplicable en los laboratorios no especializados.

Varios autores han realizado estudios comparativos utilizando distintas especies de triatómicos con el fin de encontrar la mejor especie para realizar el xenodiagnóstico.<sup>11-13</sup> Cerisola y col. (1971)<sup>11</sup> en la Argentina, comprobaron que el rendimiento con *T. infestans* fue mayor que con *Rodnius prolixus* (Stal, 1859) y *Triatoma pallidipennis* (Stal, 1872) y sugirieron que estos resultados estaban relacionados con el hecho de que *T. infestans* es la especie epidemiológicamente comprometida con la transmisión de *T. cruzi* en nuestro país. En Brasil, se experimentó reemplazar ninfas III de *T. infestans* por ninfas I de *Dipetalogaster maxima* (Uhler, 1894) en virtud de su similitud de tamaño e ingesta de sangre equivalente.<sup>7,14,15</sup> Barreto y col. (1978)<sup>7</sup> compararon ninfas de *D. maxima* y *T. infestans* y determinaron que se infectaban el 52.3% de los ejemplares de *D. maxima* frente al 31% de *T. infestans*.

*Dipetalogaster maxima* es uno de los triatómicos de mayor tamaño y se distribuye geográficamente en la región subtropical de la península de Baja California Sur, México, en ambiente silvestre, árido y rocoso. Es una especie comúnmente encontrada entre rocas o lajas xerófilas o semixerófilas, por lo que se la denomina "chinche piedrera", asociada con lagartijas y roedores, de cuya sangre se alimenta. Rara vez se la encuentra en la vivienda humana, aunque recientemente ha sido hallada en domicilios en los alrededores de La Paz, México.<sup>16</sup> Si bien *D. maxima* carece de importancia como transmisor de la enfermedad de Chagas en su área de distribución, su capacidad para permitir el desarrollo de cepas argentinas de *T. cruzi* podría tener importancia no sólo epidemiológica sino también para su aplicación en técnicas diagnósticas como el xenodiagnóstico. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue estudiar la adaptabilidad de las cepas de *T. cruzi* (circulantes en Santiago del Estero, Argentina) para completar su ciclo biológico en ninfas I de *D. maxima*, lo que permitiría evaluar la posibilidad de utilizarlas en el xenodiagnóstico reemplazando a las ninfas III de *T. infestans*.

## Materiales y métodos

El estudio se realizó con 10 pacientes con enfermedad de Chagas crónica, de entre 18 y 20 años de edad, no tratados, diagnosticados por estudios serológicos (con dos de tres pruebas positivas: ELISA, HAI y TIFI) y residentes en Santiago del Estero, un área altamente endémica para la enfermedad de Chagas en la Argentina. Todos los pacientes estudiados habían dado, previamente, su consentimiento escrito para la realización del estudio, luego de la explicación por parte del médico participante. Se respetaron los estándares éticos de la Declaración de Helsinki.

Se trabajó con ninfas III de *T. infestans* y ninfas I de *D. maxima*. Las ninfas I de *D. maxima* fueron provistas por el Núcleo de Medicina Tropical de la Universidad de Brasilia (Brasil), y las ninfas III de *T. infestans*, por el Centro Nacional de Chagas de Santiago del Estero (Argentina). Los insectos provinieron de colonias criadas y mantenidas en laboratorio a  $28 \pm 1^\circ\text{C}$ , 50%-60% de humedad relativa y alimentadas sobre palomas (*Columba livia*) durante todo el estudio (Figura 1).

Con cada paciente se utilizaron dos cajas, una para cada especie, en paralelo, con 10 ninfas cada una, con un ayuno previo de 15 días para *T. infestans* y *D. maxima*. El tiempo de eclosión de los huevos de *D. maxima* fue de  $30 \pm 3$  días. Las cajas que contenían las ninfas (I y III) se aplicaron en brazos y piernas durante 30 minutos y se pesaron antes de cada aplicación y 30 minutos después de ellas, con triatómicos y sin estos, en una balanza marca Mettler, para registrar el volumen de sangre absorbida por los insectos. Respecto de los pesos de los estadios ninfales, registramos para el estadio I de *D. maxima* un peso promedio de 8 mg, mientras que

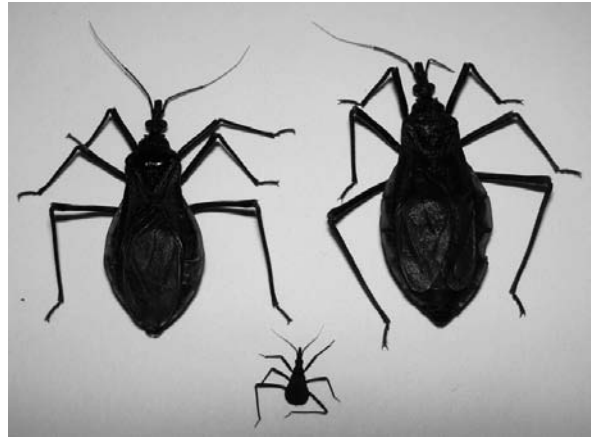


Figura 1: *D. maxima* (Arriba: macho, 4 cm y hembra, 4.3 cm. Abajo: ninfa I, 1.5 cm).

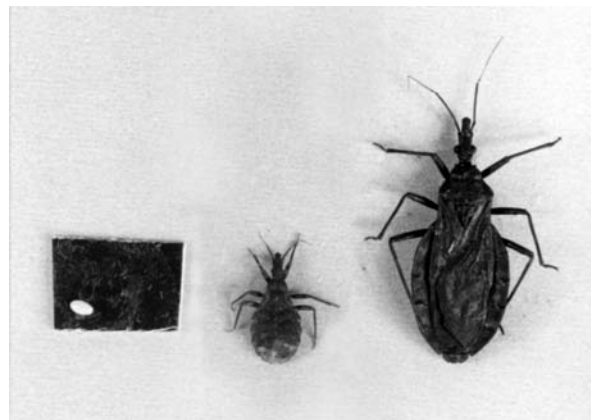


Figura 2: *T. infestans*: de izquierda a derecha, huevo, ninfa III y adulto (hembra, 2.3 cm).

para el estadio III de *T. infestans* fue de 31.3 mg. No se observó reacción local en ninguno de los pacientes estudiados (Figura 2).

Para determinar el peso de la sangre ingerida por cada triatómico se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Sangre ingerida} = \frac{A - [B + (C \times D)]}{D}$$

donde A: peso de la caja con triatómicos que ingirieron sangre después del xenodiagnóstico; B: peso de la caja vacía; C: peso promedio de un triatómico, D: número de triatómicos que ingirieron sangre presentes en cada caja.

A los 30 días se observó al microscopio óptico la materia fecal de los insectos, obtenida por compresión abdominal suave. Ambas especies de triatómicos fueron examinadas al mismo tiempo para cada xenodiagnóstico evaluado. Con la materia fecal de cada insecto se realizaron preparaciones entre portaobjetos y cubreobjetos de 24 x 24 mm y se observaron recorriendo todo el preparado, sin saltar campos microscópicos. Cuando el resultado fue negativo se procedió a realizar una segunda lectura a los 60 días, efectuándose, en caso de negatividad reiterada, la disección del aparato digestivo, registrándose como positivo o negativo para cada ninfa.

Los datos fueron analizados mediante pruebas de *chi* cuadrado utilizando el programa Epidat 3.1 (OPS-OMS 2006). El nivel de significación de las pruebas fue de  $p = 0.05$ .

## Resultados

Se encontró que el 30% de las cajas utilizadas en los xenodiagnósticos efectuados con *T. infestans* y el 20% de las utilizadas con *D. maxima* se infectaron con *T. cruzi*.

Todos los pacientes positivos con xenodiagnóstico utilizando *D. maxima* también fueron positivos con *T. infestans*, sin que ocurriera lo inverso (Tabla 1). El peso promedio de sangre ingerida fue similar para ambas especies: 61.4 mg para *T. infestans* y 63.8 mg para *D. maxima*, sin diferencias significativas respecto de las encontradas en los controles de laboratorio.

Los resultados de las pruebas estadísticas realizadas para comparar los dos métodos estudiados: xenodiagnóstico con ninfas III de *T. infestans*, como método de referencia, frente a xenodiagnóstico con ninfas I de *D. maxima*, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de xenodiagnóstico con *D. maxima* en comparación con *T. infestans*.

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	66.67	0.00	100.00
Especificidad (%)	100.00	92.86	100.00
Índice de validez (%)	90.00	66.41	100.00
Valor predictivo + (%)	100.00	75.00	100.00
Valor predictivo - (%)	87.50	58.33	100.00
Prevalencia (%)	30.00	0.00	63.40
Índice de Youden	0.67	0.13	1.20
Razón de verosimilitud +	-	-	-
Razón de verosimilitud -	0.33	0.07	1.65

## Discusión

Al comparar los resultados de las infecciones entre *T. infestans* y *D. maxima* se demostró que las cepas argentinas de *T. cruzi* estudiadas se adaptaron a completar su ciclo en *D. maxima* y, si bien el VPRN no fue del 100%, un valor del 87.5% para *D. máxima* no es despreciable y reafirma lo expresado precedentemente (Tabla 1).

Si bien existe una diferencia importante entre los pesos de ambos estadios, el peso promedio de sangre ingerida por cada ninfa de cada especie fue similar para ambos géneros, lo que, sumado a la buena adaptabilidad de nuestra cepa de *T. infestans*, explicaría la similitud entre los resultados de los xenodiagnósticos efectuados.

Consideramos importante este primer registro de infección de *D. maxima* por *T. cruzi* de pacientes chagásicos crónicos de Argentina, por la adaptabilidad significativa comprobada frente a *T. infestans*. Este hecho demuestra que cepas de *T. cruzi* circulantes en Argentina encuentran condiciones biológicas apropiadas en el tracto digestivo de *D. máxima* para su reproducción. Esta situación posibilitaría su utilización para xenodiagnóstico, como otra alternativa en la Argentina, tal como ya se realiza en otras latitudes,<sup>15</sup> ya que reduce los tiempos, sin necesidad de esperar el tercer estadio ninfal como ocurre para *T. infestans*, sino que se podría efectuar xenodiagnóstico con el primer estadio de *D. maxima*. De esta manera, el laboratorio de diagnóstico podría solicitar huevos de *D. maxima*, incubarlos hasta su eclosión y, al emerger las ninfas I y luego de un ayuno de 15 días, llevar a cabo el xenodiagnóstico y luego remitir los insectos a un centro de referencia para su estudio parasitológico, sin necesidad de disponer de un insectario, facilitando su instrumentación y transporte, y la aplicación de medidas de bioseguridad apropiadas.

La llegada de *D. maxima* a los domicilios en México, y desde allí al resto de Latinoamérica, incluyendo la Argentina, lejos de ser una especulación académica, lamentablemente puede convertirse en una realidad para la salud humana y animal, si ignoramos estos resultados.

Las variaciones demográficas y socioeconómicas contribuirán, a largo plazo, a cambiar patrones de salud y enfermedad, dando lugar a lo que se denomina transición epidemiológica o globalización de las parasitosis. En el presente estudio sólo se evaluó la capacidad vectorial pero no la competencia, ya que no estaba planteado en los objetivos.

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

**Cómo citar este artículo:** Costamagna SR, Visciarelli, EC, Torno Cafasso O, Ledesma Patiño O, Cuba Cuba C. Adaptabilidad de cepas argentinas de *Trypanosoma cruzi* en *Dipetalogaster maxima* (Uhler, 1894). Salud i Ciencia 18(8):726-728, Mar 2012.

**How to cite this article:** Costamagna SR, Visciarelli, EC, Torno Cafasso O, Ledesma Patiño O, Cuba Cuba C. Adaptability of Argentine strains of *Trypanosoma cruzi* in *Dipetalogaster maxima*. Salud i Ciencia 18(8):726-728, Mar 2012.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Storino RA y col. Chagas en el Siglo XXI. De la enfermedad a la problemática social. 1 Ed. Buenos Aires. Librería Akadia Editorial. pp. 293; 2009.
- Brumpt E. Le xenodiagnóstico. Application au diagnostic de quelques infections parasitaires et en particulier a la trypanosomose de Chagas. Bull Soc Pat Exot 7:706-710, 1914.
- Maekelt GA. A modified procedure of xenodiagnosis for Chagas disease. Am J Trop Med Hyg 13:11-15, 1964.
- Scenone H, Alfaro E, Reyes H, Taucher E. Valor del xenodiagnóstico en la infección chagásica crónica. Bol Chile Parasit 23(3-4):149-154, 1968.
- Marsden PD, Mott KE, Prata A. The prevalence of *Trypanosoma cruzi* parasitemia in 8 families in an endemic area. Gaz Med Bahia 69:65-69, 1969.
- Cerisola JA, Rohwedder R, Segura E. L. del Prado, CE, Alvarez M, Martini GJW. En: El xenodiagnóstico. Ministerio de Bienestar Social, Buenos Aires, Argentina. Pp. 127; 1974.
- Barreto AC, Marsden PD, Cuba CC, Alvarenga NJ. Estudio preliminar sobre o emprego de *Dipetalogaster maximus* (Uhler, 1894) (Triatominae) na técnica do xenodiagnóstico em forma crônica da

doença de Chagas. Rev Inst Med Trop São Paulo 20:183-189, 1978.

- Camargo ME, Takeda GKF. Diagnóstico de laboratorio. In: Brener Z, Andrade Z. *Trypanosoma cruzi* e doença de Chagas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. pp. 165-198; 1979.
- Borges-Pereira J, Willcox HPF, Marcondes CB, Coura JR. Parasitemia em pacientes chagásicos crônicos avaliada pelo índice de triatomíneos infectados no xenodiagnóstico. Rev Soc Bras Med Trop 22:39-44, 1989.
- Brener Z. Diagnostic tests for Chagas disease. In: Wendel SB, Brener Z, Camargo ME, Rassi A, eds. Chagas disease (American trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine. São Paulo: ISBT Brazil' 92. pp. 153-164, 1992.
- Cerisola JA, Rohwedder RW, Prado CE. Rendimiento del xenodiagnóstico en la infección chagásica crónica humana utilizando ninfas de diferentes especies de triatomíneos. Bol Chil Parasitol 26:57-58, 1971.
- Perlowagora-Szumlewicz A, Muller CA, Moreira CJC. Studies in search of a suitable experimental insect model for xenodiagnosis of host with Chagas disease. The reflection of

parasite stock in the responsiveness of different vector species to chronic infection with different *Trypanosoma cruzi* stocks. Rev Saúde Pública 24:165-177, 1990.

- Moreira CJC, Perlowagora-Szumlewicz A. Attempts to improve xenodiagnosis: comparative test of sensitivity using *Rhodnius neglectus*, *Panstrongylus megistus*, *Triatoma vitticeps*, *Triatoma infestans* in endemic areas of Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 92 Supl 1:91-96, 1997.
- Cuba Cuba C, Alvarenga N, Barreto A, Marsden P, Chiarini C. Nuevos estudios comparativos entre *Dipetalogaster maximus* y *Triatoma infestans* en el xenodiagnóstico de la infección chagásica crónica humana. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 20(3):145-151, 1978.
- Cuba CC, Alvarenga N, Barreto A, Marsden P, Macedo V, Gama M. *Dipetalogaster maximus* (Hemiptera, Triatominae) for xenodiagnosis of patients with serologically detectable *Trypanosoma cruzi* infection. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 73(5):524-527, 1979.
- Ramsey J, Tello López A, Pohl S J. Iniciativa para la Vigilancia y el Control de la Enfermedad de Chagas en la República Mexicana. 1ª Ed., 2003. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México.



# Marcadores séricos como predictores de mala evolución durante el segundo trimestre de embarazo

## *Mid-trimester maternal serum markers as a predictor of adverse pregnancy outcome*



**Georgios Androutsopoulos**

MD, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Patras, Medical School, Patras, Grecia

### Abstract

*Mid-trimester maternal serum AFP and hCG have been associated with adverse pregnancy outcomes in the absence of aneuploidy or neural tube defects.*

*Mid-trimester maternal serum AFP levels > 2.5 MoM are thought to reflect a defect in placentation and are associated with an increased risk of complications in later pregnancy including: late fetal loss, gestational hypertension, preeclampsia, IUGR, preterm delivery and IUFD.*

*Mid-trimester maternal serum hCG > 2.5 MoM is associated with an increased risk of complications in later pregnancy including: late fetal loss, gestational hypertension, preeclampsia, IUGR, preterm delivery and IUFD.*

*Combined mid-trimester elevation in maternal serum AFP and hCG levels suggest a more complex type of placental pathology. They are more strongly associated with complications in later pregnancy including: late fetal loss, gestational hypertension, preeclampsia, IUGR, preterm delivery and IUFD.*

*Mid-trimester maternal serum AFP and/or hCG levels alone cannot detect all pregnant women with increased risk of developing pregnancy complications. Multiparameter testing of placental function in mid-trimester (maternal serum AFP and hCG screening, uterine artery Doppler and placental morphology) may allow us to identify women with increased risk of developing severe placental insufficiency and pregnancy complications.*

**Key words:** maternal serum markers, AFP, hCG, adverse pregnancy outcome

### Resumen

Los niveles maternos de alfa fetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (hCG) durante el segundo trimestre del embarazo se han asociado con mal pronóstico fetal en ausencia de aneuploidías o defectos del tubo neural. Se presume que la concentración de AFP en el suero materno por encima de 2.5 MoM en el segundo trimestre representa una alteración de la placentación y se asocia con mayor riesgo de complicaciones en la fase final de la gestación (pérdida fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, parto prematuro y sufrimiento fetal). Los niveles maternos de hCG mayores de 2.5 MoM en el segundo trimestre se relacionan con las mismas complicaciones tardías. La elevación combinada de los dos parámetros sugiere una forma más compleja de enfermedad placentaria y se asocian en forma más acentuada con pérdida fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino, parto prematuro y sufrimiento fetal. La sola determinación de la AFP, la hCG o ambas no permite detectar a todas las embarazadas con alto riesgo de complicaciones gestacionales. Las pruebas multiparamétricas de la función placentaria en el segundo trimestre (niveles maternos de AFP y hCG, ecografía Doppler de arterias uterinas, morfología placentaria) permite identificar a las mujeres con un incremento del riesgo de insuficiencia placentaria grave y complicaciones del embarazo.

**Palabras clave:** marcadores séricos maternos, AFP, hCG, mal pronóstico gestacional

### Introducción

La alfa fetoproteína (AFP) y la gonadotropina coriónica humana (hCG) fueron utilizadas originalmente para la detección de los defectos del tubo neural y de la trisomía del par 21. Sin embargo, el aumento de la calidad del método ecográfico y de la pericia de los ecografistas ha reducido notablemente la necesidad del control de la AFP sérica materna (AFP-sm) y de la hCG sérica materna (hCG-sm) durante el segundo trimestre del embarazo.<sup>1,2</sup>

La AFP-sm y la hCG-sm del segundo trimestre han sido asociadas con mal pronóstico gestacional en ausencia de aneuploidía o de defectos del tubo neural.<sup>3</sup> Los embarazos que cursan con elevación de la AFP-sm o de la hCG-sm sin causa aparente durante dicho período tienen un mayor riesgo de complicaciones (restricción del crecimiento intrauterino [RCIU], preeclampsia o muerte fetal intrauterina [MFIU]) como resultado de la insuficiencia placentaria.<sup>4</sup>

### AFP sérica materna

#### *Estructura y función de la AFP*

La AFP es una glucoproteína que pertenece a la familia de los genes albuminoides (AFP, albúmina, proteína ligadora de vitamina D, albúmina alfa).<sup>5-7</sup>

La expresión de la AFP en adultos con frecuencia ha sido asociada con cáncer hepatocelular, tumores de células germinales no germinativos y cáncer gastrointestinal.<sup>7,8</sup> También puede encontrarse en afecciones no neoplásicas, tales como hepatitis, cirrosis y embarazo.<sup>5,7,8</sup> Durante la gestación, esta glucoproteína es sintetizada por el feto.<sup>5,7</sup>

La AFP está involucrada en el crecimiento ontogénico y oncogénico,<sup>5,7</sup> y puede unirse y transportar diversos ligandos (bilirrubina, ácidos grasos, retinoides, esteroides, metales pesados, tinturas, flavonoides, fitoestrógenos, dioxinas y algunos fármacos).<sup>5</sup> Además, es capaz de regular el crecimiento de células reproductivas, hematopoyéticas, placentarias,

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 20/8/2011 - Aprobación: 1/9/2011  
Primera edición, www.siicsalud.com: 5/3/2012

Enviar correspondencia a: Georgios Androutsopoulos, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Patras, Medical School, 15343, Patras, Grecia  
androutsopoulosgeorgios@hotmail.com

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

hepáticas, inflamatorias y linfáticas.<sup>5</sup> Su función durante el embarazo aún es controvertida.<sup>9</sup>

### Síntesis de la AFP durante el embarazo

Normalmente, la AFP es producida durante la fase temprana de la gestación, principalmente por el hígado fetal y el saco vitelino.<sup>10,11</sup> También es producida, aunque en menor medida, por el tracto gastrointestinal fetal.<sup>10,11</sup> Dado que el saco vitelino involucre en la semana 9 de gestación, el hígado fetal es la principal fuente de AFP durante el desarrollo.<sup>10,11</sup> De hecho, la síntesis de AFP por el hígado fetal se incrementa en la semana 20, luego de la cual permanece prácticamente constante hasta la semana 32.<sup>10-12</sup>

La AFP se excreta en la orina fetal y es transportada al plasma materno por intermedio de la placenta o por difusión a través de las membranas fetales.<sup>5,13</sup> En su pasaje transplacentario participan mecanismos adicionales y de mayor complejidad.<sup>5</sup> Este pasaje es asimétrico y unidireccional, y cuenta con una rápida tasa de transferencia desde la circulación fetal a la materna.<sup>5</sup> Asimismo, pequeñas cantidades de AFP son transportadas al plasma materno y pueden ser medidas en él.<sup>7</sup>

A pesar de la disminución de la AFP sérica fetal durante el segundo trimestre de la gestación, la AFP-sm continúa en aumento hasta la semana 32.<sup>10-12,14</sup> Luego de dicha semana, la AFP-sm comienza a disminuir hasta el momento del parto.<sup>12,15</sup>

### Significado clínico de la AFP-sm en el segundo trimestre

Los niveles elevados de la AFP-sm durante el segundo trimestre han sido fuertemente asociados con anomalías congénitas, disfunción placentaria y mal pronóstico gestacional.<sup>3,12</sup>

En ausencia de anomalías cromosómicas o estructurales en el feto, se cree que niveles de AFP-sm mayores de 2.5 MoM (múltiplo de la mediana) durante el segundo trimestre estarían reflejando un defecto en la placentación (desprendimiento placentario, placenta previa o adherencia placentaria anómala [placenta ácreta, íncreta o pécrceta]).<sup>3,16,17</sup> Además, estos niveles se asocian con un incremento en el riesgo de complicaciones en la última fase del embarazo, entre las que se incluyen: muerte fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, RCIU, parto prematuro y MFIU.<sup>3,4,12,18-21</sup>

Los mecanismos que pueden generar un incremento en el nivel de AFP-sm durante el segundo trimestre en presencia de un feto estructuralmente normal incluyen: interrupción de la barrera placentaria materno-fetal, daño vascular placentario por desprendimiento temprano, hemorragia materno-fetal e isquemia fetoplacentaria.<sup>3,16,22-24</sup> Estudios de anatomía patológica placentaria sugieren que una elevación en los niveles de la AFP-sm sin causa aparente durante el segundo trimestre podría estar asociada con la villositis o con lesiones vasculares placentarias.<sup>25</sup> Probablemente, el factor capaz de generar un resultado gestacional adverso también produce un incremento en el nivel de AFP-sm.<sup>3</sup>

Por su parte, los niveles de AFP-sm menores de 0.25 MoM durante el segundo trimestre han sido asociados con muerte fetal tardía, parto prematuro, muerte fetal intrauterina y macrosomía.<sup>3,18,19,26-28</sup>

### hCG sérica materna

#### Estructura y función de la hCG

La hCG es un miembro de la familia de las hormonas glucoproteicas (hCG, hormona luteinizante [LH], hormona folicular estimulante [FSH], hormona estimulante de la tiroides [TSH]).<sup>29</sup> Todas ellas son dímeros que están formados por una subunidad alfa común y una subunidad beta específica asociadas en forma no covalente.<sup>29-31</sup> La subunidad beta específica confiere actividad biológica y presenta diverso grado de homología.<sup>29</sup>

La expresión de la hCG en los adultos se asocia frecuentemente con el embarazo.<sup>31</sup> Además, también puede encontrarse en determinadas entidades, tales como la enfermedad trofoblástica gestacional o los tumores de células germinales no germinativos.<sup>31,32</sup> Durante la gestación, esta hormona es sintetizada casi exclusivamente por el sinciotrofoblasto placentario.<sup>31</sup>

La principal función de la hCG durante la fase temprana del embarazo es mantener al cuerpo lúteo.<sup>3,4</sup> Esta hormona releva a la LH en su función de estimular la producción de progesterona por parte de las células del cuerpo lúteo ovárico, lo cual evita el sangrado menstrual.<sup>30</sup> La hCG promueve la producción de progesterona solamente durante las 3 o 4 semanas siguientes a la implantación.<sup>30</sup> Durante el embarazo promueve, además, la angiogénesis de los vasos uterinos, la diferenciación del citotrofoblasto, la inmunosupresión y el bloqueo de la fagocitosis de las células invasoras del trofoblasto.<sup>30,33-36</sup>

### Síntesis de la hCG durante el embarazo

En la gestación, la hCG es producida casi exclusivamente por el sinciotrofoblasto de la placenta,<sup>31</sup> aunque también es sintetizada por el hígado y el riñón fetal.<sup>37</sup> La mayor parte de la hCG en circulación se metaboliza por vía hepática, mientras que alrededor del 20% se excreta por vía renal.<sup>38</sup>

La hCG aparece tempranamente durante el embarazo.<sup>39</sup> Su concentración se incrementa gradualmente para alcanzar un máximo entre las 8 y las 10 semanas de gestación, luego de lo cual disminuye progresivamente hasta alcanzar una meseta entre las 18 y las 20 semanas.<sup>3,4,31</sup>

### Significado clínico de la hCG-sm en el segundo trimestre

Los niveles elevados de hCG-sm en el segundo trimestre han sido asociados con anomalías congénitas, disfunción placentaria y mal pronóstico gestacional.<sup>3</sup>

En ausencia de anomalías cromosómicas o estructurales del feto, una hCG-sm mayor de 2.5 MoM durante el segundo trimestre se asocia con un aumento en el riesgo de complicaciones tardías, entre las que se incluyen: muerte fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, RCIU, parto prematuro y MFIU.<sup>3,4,18,20,21,40,41</sup> En este período, el riesgo de complicaciones aumenta a medida que los niveles de hCG-sm se vuelven más elevados.<sup>3,18,41</sup> Los niveles extremadamente altos ( $\geq 10$  MoM) se asocian con un resultado gestacional desfavorable.<sup>41</sup>

Los mecanismos que pueden generar un nivel elevado de hCG-sm en el segundo trimestre en presencia de un feto estructuralmente normal incluyen la isquemia placentaria y el remodelado trofoblástico inadecuado.<sup>40,42-44</sup> En células trofoblásticas cultivadas *in vitro* se ha demostrado que la hipoxia incrementa la producción de hCG.<sup>45</sup> Los estudios de anatomía patológica placentaria sugieren que la elevación de los niveles de hCG-sm sin causa aparente durante el segundo trimestre se asocia con villositis, lesiones vasculares placentarias (infarto, cambios isquémicos, trombosis intervillositaria), inserción velamentosa del cordón umbilical y mosaicismos placentarios.<sup>40,42-44,46,47</sup>

Por su parte, la presencia de niveles de hCG-sm menores de 0.5 MoM en el segundo trimestre no se asocia con resultados adversos durante el embarazo.<sup>3,48</sup>

### Elevación simultánea de la AFP-sm y de la hCG-sm durante el segundo trimestre

Si bien la presencia de niveles anormales de AFP-sm o de hCG-sm durante el segundo trimestre se asocia con un incremento en el riesgo de alteraciones congénitas y mal pronóstico gestacional, el riesgo se incrementa aún más cuando ambos factores se elevan simultáneamente.<sup>3,4,20,21,49</sup> El riesgo de complicaciones del embarazo también aumenta en la

medida en que los niveles de la AFP-sm o de la hCG-sm se vuelven más extremos.<sup>3</sup>

En ausencia de alteraciones cromosómicas o estructurales del feto, la elevación simultánea de los niveles de AFP-sm y hCG-sm sugiere un tipo más complejo de compromiso placentario y se asocia más fuertemente con complicaciones en la última fase del embarazo, entre las que se incluyen: muerte fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, RCIU, parto prematuro y MFIU.<sup>3,4,18,20,21,49,50</sup>

Los estudios de anatomía patológica placentaria sugieren que la elevación simultánea de los niveles de AFP-sm y hCG-sm sin causa aparente durante el segundo trimestre se asocia con villositis y lesiones vasculares placentarias.<sup>51</sup>

### Pruebas de múltiples parámetros durante el segundo trimestre

Durante el segundo trimestre de la gestación, los niveles de AFP-sm y de hCG-sm en forma aislada no son capaces de detectar a todas las embarazadas que presentan un aumento en el riesgo de complicaciones gestacionales.<sup>52-54</sup> Aunque generalmente la asociación de los niveles de AFP-sm y de hCG-sm con el mal pronóstico gestacional es estadísticamente significativa, estos parámetros tienen una sensibilidad y un valor predictivo positivo demasiado bajo como para ser clínicamente útiles como pruebas de detección sistemática.<sup>3</sup>

Todas las pacientes que presentan elevación de los niveles de AFP-sm y de hCG-sm sin causa aparente deberían ser sometidas a un seguimiento fetal más estricto.<sup>3</sup> No existe un protocolo que haya sido probado para el abordaje de las mujeres que presentan un incremento en el riesgo de complicaciones durante el embarazo.<sup>3,18,21</sup> El tipo y la frecuencia óptimos para realizar las pruebas aún no han sido determinados.<sup>3,4,18,21</sup> Sin embargo, hasta el momento la ecografía es la estrategia más rentable y debería utilizarse como examen diagnóstico inicial.<sup>3,4</sup>

El flujo sanguíneo en las arterias uterinas durante el segundo trimestre puede evaluarse en forma no invasiva mediante

el uso de la ecografía Doppler.<sup>3,55</sup> El Doppler de las arterias uterinas ha demostrado que la impedancia del flujo sanguíneo en estas arterias disminuye progresivamente con la edad gestacional en los embarazos normales.<sup>55,56</sup> El aumento de la impedancia y la disminución del flujo sanguíneo en las arterias uterinas se asocia con posteriores complicaciones del embarazo, que se caracterizan por una vasculopatía de las arterias espirales (preeclampsia, RCIU o MFIU).<sup>3,56,57</sup> Asimismo, la reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario tiene mayor prevalencia en aquellas mujeres que tienen niveles de AFP-sm y de hCG-sm elevados durante el segundo trimestre, y puede utilizarse como marcador del grupo de pacientes con mayor riesgo de complicaciones del embarazo (muerte fetal tardía, hipertensión gestacional, preeclampsia, RCIU, parto prematuro y MFIU).<sup>3,18,51,58,59</sup> Además, las alteraciones en la forma o textura placentarias en mujeres con niveles de AFP-sm elevados durante el segundo trimestre han sido asociadas con mal pronóstico gestacional.<sup>51</sup>

De todos modos, la detección sistemática mediante Doppler de las arterias uterinas en forma aislada es superior a la medición de la AFP-sm y de la hCG-sm en la identificación de un compromiso placentario significativo, lo cual trae como consecuencia complicaciones del embarazo.<sup>60</sup> Las pruebas de múltiples parámetros de la función placentaria en el segundo trimestre (medición de AFP-sm y hCG-sm, Doppler de las arterias uterinas y estudio de la morfología placentaria) permitirán identificar a las mujeres con mayor riesgo de padecer insuficiencia placentaria grave y complicaciones del embarazo.<sup>4,51-54,61</sup>

### Conclusión

Las pruebas de múltiples parámetros de la función placentaria en el segundo trimestre (medición de AFP-sm y hCG-sm, Doppler de las arterias uterinas y estudio de la morfología placentaria) permitirán identificar a las mujeres con mayor riesgo de padecer insuficiencia placentaria grave y complicaciones del embarazo.

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

**Cómo citar este artículo:** Androutsopoulos G. Marcadores séricos como predictores de mala evolución durante el segundo trimestre de embarazo. *Salud i Ciencia* 18(8):729-31, Mar 2012.

**How to cite this article:** Androutsopoulos G. Mid-trimester maternal serum markers as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Salud i Ciencia* 18(8):729-31, Mar 2012.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

### Bibliografía

1. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet* 352(9125):343-346, 1998.
2. Morrow RJ, McNay MB, Whittle MJ. Ultrasound detection of neural tube defects in patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 78(6):1055-1057, 1991.
3. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 115(5):1052-1061, 2010.
4. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Halak M, Johnson MP, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 181(4):968-974, 1999.
5. Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp Biol Med* (Maywood) 226(5):377-408, 2001.

6. McLeod JF, Cooke NE. The vitamin D-binding protein, alpha-fetoprotein, albumin multigene family: detection of transcripts in multiple tissues. *J Biol Chem* 264(36):21760-21769, 1989.
7. Gitlin D, Boesman M. Serum alpha-fetoprotein, albumin, and gamma-G-globulin in the human conceptus. *J Clin Invest* 45(11):1826-1838, 1966.
8. Johnson PJ. The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 5(1):145-159, 2001.
9. Mizejewski GJ. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *Exp Biol Med* (Maywood) 232(8):993-1004, 2007.
10. Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 32(5):979-982, 1972.
11. Jones EA, Clement-Jones M, James OF, Wilson DI. Differences between human and mouse alpha-fetoprotein expression during early development. *J Anat* 198(Pt 5):555-559, 2001.
12. Mizejewski GJ. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *Obstet Gynecol Surv* 58(12):804-826, 2003.

13. Los FJ, De Bruijn HW, van Beek Calkoen-Carpay T, Huisjes HJ. AFP transport across the fetal membranes in the human. *Prenat Diagn* 5(4):277-281, 1985.
14. Lau HL, Linkins SE. Alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 124(5):533-554, 1976.
15. Lardinois R, Anagnostakis D, Ortiz MA, Delisle M. Human 1-foetoglobulin during the last trimester of gestation. *Clin Chim Acta* 37:81-90, 1972.
16. Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, Chiu TH, Hsu JJ, Hsieh TT. Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol* 93(4):545-550, 1999.
17. Zelop C, Nadel A, Frigoletto FD Jr, Pauker S, MacMillan M, Benacerraf BR. Placenta accreta/percreta/increta: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 80(4):693-694, 1992.
18. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analyses. *J Obstet Gynaecol Can* 30(10):918-949, 2008.
19. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Nørgaard-Pedersen B, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome(1). *Obstet Gynecol* 97(2):277-282, 2001.

# Patrones de resistencia antimicrobiana en uropatógenos de pacientes hospitalizados

## *Antimicrobial resistance patterns in uropathogens of hospitalized patients*



**Margot Martínez Arroyo**

MD, PhD, Especialista I grado Inmunología, Jefe Laboratorio Microbiología, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), La Habana, Cuba

**Elizabeth Hernández González**, MD, MSc, Especialista II grado Medicina Interna, Centro Internacional Restauración Neurológica (CIREN), La Habana Cuba

**Layla Yaima Guedes Vidal**, Licenciada en Microbiología Clínica, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), La Habana, Cuba

### Abstract

**Background:** *The etiology of infections of the urinary tract has been well established for decades, but nevertheless the continuing increase in bacterial resistance has greatly changed their sensitivity/resistance pattern, thus leaving little therapeutic margin for empirical treatment. Due to the multi-resistance of uropathogens, especially at hospital level, to different families of antibiotics—even after a microbiological study—their mechanisms are frequently related to the combination of different resistant mechanisms, including the production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) by enterobacteria, an emergent sanitary problem at present.* **Objective:** *To determine antimicrobial resistance patterns in uropathogens in hospitalized patients over a 3-year period.* **Methods:** *The samples for urinalysis were processed by the Diramic-10 semiautomatic system. The identification of microorganisms was conducted according to the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) norms, while the appraisal of antimicrobial susceptibility was made by the 6.0 Diramic System.* **Results:** *25.6% of samples were positive. E.coli continues to be the most frequent isolated microorganism in hospitalized patients, presenting seven resistance patterns with a variety of combinations. It is important to mention its high resistance to ciprofloxacin (70-83%), with 45% of strains observed to be resistant to 4 or more antimicrobial drugs.* **Conclusion:** *The treatment of urinary infections due to multi-resistant germs represents a difficult therapeutic approach at the moment, due to a significant reduction in the sensitivity to antibiotics in circulating uropathogens, and great variability in the resistance pattern. This is an issue that presupposes changes in the diagnosis strategy of the microbiology laboratory and in the policy on antimicrobial drugs to be followed by each institution.*

**Key words:** *Escherichia coli*, antimicrobial resistance, uropathogens, urinary infection, resistance pattern

### Resumen

**Introducción:** La etiología de las infecciones del tracto urinario ha sido bien establecida durante décadas; sin embargo, el aumento creciente de la resistencia bacteriana ha cambiado mucho su patrón de sensibilidad/resistencia, dejando pocos márgenes terapéuticos para su tratamiento empírico, aun contando con el estudio microbiológico, debido a la multiresistencia de los uropatógenos a diferentes familias de antibióticos, sobre todo en el medio hospitalario, cuyos mecanismos se relacionan muchas veces con una combinación de diferentes mecanismos de resistencia, entre ellos la producción de betalactamasas de espectro extendido por las enterobacterias, lo cual constituye un problema sanitario emergente en la actualidad. **Objetivos:** Determinar los patrones de resistencia antimicrobiana en uropatógenos de pacientes hospitalizados en un período de 3 años. **Método:** Las muestras de urocultivo fueron procesadas por el sistema semiautomático Diramic 10. La identificación de los microorganismos se efectuó siguiendo las normas del *Clinical and Laboratory Standards Institute*. La evaluación de la susceptibilidad antimicrobiana se realizó por el sistema Diramic 6.0. **Resultados:** El 25.6% de las muestras resultaron positivas. *Escherichia coli* continúa siendo el microorganismo aislado con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados; presenta siete patrones de resistencia con diferentes combinaciones; es de señalar la alta resistencia a ciprofloxacina (70%-83%), encontrándose 45% de las cepas con resistencia a cuatro o más antimicrobianos. **Conclusión:** El tratamiento de las infecciones urinarias por gérmenes multiresistentes constituye un problema de difícil abordaje terapéutico en la actualidad, debido a una reducción significativa de la sensibilidad a los antibióticos en los uropatógenos circulantes y a la gran variabilidad en los patrones de resistencia, que presupone un cambio en la estrategia de diagnóstico para el laboratorio de microbiología y en la política con antimicrobianos de cada institución.

**Palabras clave:** *Escherichia coli*, infección urinaria, uropatógenos, patrones de resistencia, resistencia antimicrobiana

### Introducción

El surgimiento de infecciones resistentes a los antibióticos está llegando a niveles sin precedentes y nos estamos quedando sin medicamentos eficaces para combatirlos, lo que constituye un grave problema de salud en la actualidad. Es generalmente en el medio hospitalario donde la aparición de cepas bacterianas multiresistentes genera una gran morbilidad y mortalidad, entre las cuales tienen una alta incidencia y prevalencia las infecciones del tracto urinario (ITU).

A pesar de que la etiología de estas infecciones ha sido bien establecida durante décadas, el aumento creciente de la resistencia ha cambiado mucho su patrón de sensibilidad/resistencia, lo que deja poco margen para su tratamiento empírico, aun contando con estudios microbiológicos. Esto se debe al aumento de los factores de riesgo en el medio hospitalario, al grado de virulencia de los microorganismos, a la presencia de sistemas de drenajes o sondas del tracto urinario utilizadas para diagnóstico o procedimientos tera-

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 12/7/2011 - Aprobación: 18/8/2011  
Primera edición, www.siicsalud.com: 20/1/2012  
Segunda edición, ampliada y corregida:  
13/3/2012

Enviar correspondencia a: Elizabeth Hernández González, Centro Internacional de Restauración Neurológica, Ave. 25, No 15805 158 y 160, Cubanacán, Playa, 11300, La Habana, Cuba  
elizabeth.hdez@infomed.sld.cu



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

péuticos, a anomalías anatómicas y funcionales y a otras enfermedades de base que los pacientes pueden presentar.<sup>1</sup> Todo esto influye en el incremento de las tasas de infección hospitalaria y el consumo de antibióticos crea una presión selectiva<sup>2</sup> que genera diferentes mecanismos de resistencia de las poblaciones bacterianas.

### **Tipos de resistencia**

La adquisición de material genético por las bacterias susceptibles a los antibióticos procedentes de bacterias con resistencia se produce mediante conjugación, transformación o transducción con trasposones, que a menudo facilitan la incorporación de genes de resistencia múltiple al genoma o plásmido. En el caso de la *resistencia natural*, todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antimicrobianos, eso les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antimicrobiano.<sup>3</sup>

La aparición de la resistencia en una bacteria se produce a través de mutaciones (cambios en las secuencias de bases de los cromosomas) y por la transmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias. En el primer caso, la resistencia se transmite de forma vertical de generación en generación. En el segundo, la transferencia de genes se realiza horizontalmente a través de plásmidos u otro material genético móvil como integrones y trasposones; esto último, no sólo permite la transmisión a otras generaciones, sino también a otras especies bacterianas. De esta forma, una bacteria puede tener *resistencia adquirida* a uno o varios antimicrobianos, sin necesidad de haber estado en contacto con ellos.<sup>4</sup>

### **Mecanismos de resistencia**

Las bacterias han desarrollado varios mecanismos para resistir la acción de los antimicrobianos. El primero de ellos es a través de un sistema de expulsión activa del antibiótico, una especie de bomba expulsora que utilizan las bacterias para la excreción de productos residuales o tóxicos, con la que puede eliminar además muchos de estos agentes antibacterianos. El segundo se realiza mediante la disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana, con la pérdida o modificación de los canales de entrada (porinas).

La producción de enzimas inactivantes de los antimicrobianos constituye el tercer mecanismo; de esta forma son inhibidos los aminoglucósidos, el cloranfenicol y el caso más típico, el de los betalactámicos, cuya resistencia bacteriana se produce cuando el germen modifica la proteína diana, cambia su función o produce enzimas distintas.<sup>3</sup>

Existen otros menos explorados, como el relacionado con la producción de biopelículas. Se ha postulado que las células bacterianas encajadas en matrices de polisacáridos que constituyen la biopelícula son menos accesibles a la difusión del antimicrobiano.<sup>5</sup> La segunda razón es que se trata de una forma de indiferencia al fármaco a causa de los nutrientes y otras limitantes, pues muchas células bacterianas dentro de la biopelícula no se replican ni se metabolizan lo suficiente para que el antibiótico funcione de manera eficaz.<sup>6</sup> La tercera hipótesis, y actualmente la más apoyada, es que las bacterias dentro de las biopelículas se mantienen en estado refractario a los antimicrobianos; es decir, una combinación de indiferencia y persistencia.<sup>7</sup>

### **Resistencia antimicrobiana**

Existe una gran variabilidad de patrones de resistencia natural en las enterobacterias. Las quinolonas y fluoroquinolonas tienen actividad antimicrobiana basada en la inhibición de la topoisomerasa I, la topoisomerasa II o la ADN girasa y la topoisomerasa IV.<sup>8-10</sup> Las bacterias desarrollan resistencia a las quinolonas mediante dos mecanismos básicos: el primero incluye mutaciones cromosómicas que alteran la molécula de

ADN girasa, enzima necesaria para la replicación y reparación del ADN bacteriano y blanco de acción de las quinolonas. El segundo mecanismo involucra mutaciones que alteran la estructura de la membrana externa, disminuyendo su permeabilidad.<sup>11</sup>

Se ha observado una reducción importante de la efectividad de las fluoroquinolonas en las ITU en la última década, ya que su uso indiscriminado en las infecciones urinarias no complicadas, así como en la atención primaria, ha incrementado la resistencia a las fluoroquinolonas en algunos países de Europa, Asia, Sudamérica y otras regiones,<sup>12,13</sup> lo que pone de manifiesto una combinación de varios mecanismos que actúan para producir un fenotipo resistente. Las mutaciones puntuales dentro de la ADN girasa causan una reducción de la afinidad de la enzima por el antibiótico, con la disminución subsiguiente de la sensibilidad del patógeno al antimicrobiano. La topoisomerasa IV es un blanco secundario para la acción de las fluoroquinolonas en ausencia de una ADN girasa susceptible. Otras mutaciones afectan la acumulación intracelular del fármaco por alteración de la membrana celular, por ejemplo alterando la expresión de las proteínas de membrana, alteraciones del lipopolisacárido, expulsión del antibiótico de la célula bacteriana, o todos ellos. Las mutaciones en la membrana celular tienden a conferir resistencia antimicrobiana múltiple a sustancias no relacionadas pero clínicamente importantes.<sup>14</sup>

Los aminoglucósidos son antimicrobianos bactericidas que inhiben la síntesis proteica al unirse al ribosoma; el mecanismo más importante de resistencia a los aminoglucósidos es la inactivación enzimática. Muchas enzimas destruyen el ribosoma en el sitio de entrada en la membrana citoplasmática; como este grupo de antimicrobianos difunde lentamente hacia el interior de la célula, son fácilmente inactivados por tres tipos de enzimas: las acetiltransferasas, que acetilan un grupo amino del antibiótico, las fosfotransferasas (APH) que fosforilan un grupo hidroxilo y, finalmente, las nucleotidiltransferasas (ANT) que adenilan también un grupo hidroxilo. Cada enzima reconoce un cierto número de aminoglucósidos, lo cual se traduce en un fenotipo de resistencia concreto.<sup>15</sup>

Las sulfonamidas y la trimetoprima son antimicrobianos bacteriostáticos que inhiben la síntesis del ácido fólico bacteriano; actúan secuencialmente en la síntesis de purinas. Su resistencia puede deberse a la adquisición de un plásmido que codifica para una dihidrofolato reductasa alterada.<sup>16,17</sup>

Las penicilinas y cefalosporinas son antimicrobianos betalactámicos, bactericidas; ambos inhiben la síntesis de la pared celular al unirse a las proteínas ligadoras de penicilina (PBP o PLP). La resistencia a estos antimicrobianos está dada por la enzima betalactamasa, cambios en las proteínas ligadoras de penicilina, alteración de la diana y expresión de bombas de eliminación activa. Ellos son inactivados por una gran variedad de enzimas betalactamasas, las cuales actúan en distintos sitios de la bacteria y tienen distinta especificidad. Con los betalactámicos, el microorganismo puede mostrar resistencia intrínseca por diferencias estructurales en las PBP, objetivos blanco de tales fármacos. También puede adquirir resistencia por la generación de PBP de alto peso molecular, con menor afinidad por el antibiótico; éste parece ser el factor más importante.<sup>18</sup>

### **Patrones de resistencia**

Teniendo en cuenta la presión selectiva que ejerce el elevado consumo de antimicrobianos en nuestro entorno, es necesario actualizar los datos relativos a los patrones de resistencia bacteriana, ya que estos pueden variar entre distintas zonas e incluso en una misma área geográfica con el paso del tiempo.<sup>19</sup>

La adquisición de multiresistencia puede llevar a la ineficacia de la mayoría de los antimicrobianos utilizados en la

práctica clínica. En todos los casos se trata de material extra-cromosómico que la bacteria adquiere y que puede asimilar y perpetuar a su progenie, bien en forma de plásmido o incorporándolo en su cromosoma. Sin embargo, algunos patrones de resistencia vienen dados no por enzimas adquiridas, sino por mutaciones en los genes cromosómicos naturales de la especie, por lo general en la región del promotor o en los genes reguladores de su expresión.<sup>20</sup>

La prevalencia creciente de resistencia hace imprescindible que para orientar racionalmente el tratamiento empírico de las infecciones urinarias tanto en la comunidad como en el medio hospitalario, el laboratorio de microbiología informe periódicamente a los clínicos los patrones de sensibilidad de las bacterias potencialmente causantes de infección en cada área geográfica.<sup>19</sup>

A pesar de los nuevos conocimientos tanto acerca de los factores relacionados con el huésped como en los relacionados con la biología bacteriana, las ITU aún nos enfrentan a numerosos problemas no resueltos relacionados con la resistencia bacteriana, que clínicamente se expresan por recurrencias/persistencias de la infección. Por lo tanto, es necesario un adecuado conocimiento no sólo del agente etiológico sino de cómo evoluciona el patrón de sensibilidad/resistencia en nuestro medio.<sup>21</sup>

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo-retrospectivo a las muestras de orina recibidas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital CIMEQ en el período 2008-2010, procedentes de pacientes hospitalizados. Las muestras fueron procesadas por el sistema Diramic 10 para urocultivo. El criterio de infección del tracto urinario se basa en la detección de los cambios turbidimétricos que genera el crecimiento microbiano en el medio de cultivo. Este sistema Diramic consta de un programa automatizado basado en un sistema analítico de fluidos, el cual detecta crecimiento bacteriano utilizando un principio conductimétrico. El sistema emplea una bomba peristáltica seguida de un sensor de fluidos y un mininefelómetro de McFarland. La detección del crecimiento bacteriano se basa en los cambios de las características nefelométricas del caldo inoculado, comprobados luego de su incubación durante 4 horas. Este sistema se utiliza tanto para la detección de crecimiento bacteriano en muestras de orina como para la realización de antibiogramas.<sup>22</sup> Se siembra en placas con medio CLED y a partir del crecimiento puro de las colonias se efectúa la identificación de los microorganismos siguiendo las normas del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI); el antibiograma realizado por el sistema Diramic utiliza discos comerciales impregnados con la materia prima conformando un conjunto hospitalario para la evaluación de la susceptibilidad de las cepas aisladas.

## Resultados y discusión

Los uropatógenos que se identificaron con mayor frecuencia en los pacientes hospitalizados (Figura 1), fueron las enterobacterias (representadas predominantemente por *Escherichia coli*, con el 75% de los aislamientos), aun con discreta disminución en relación con los aislamientos de pacientes ambulatorios (80%). Otro género identificado en el 7% de las muestras, *Enterococcus*, se ha convertido en uno de los patógenos hospitalarios de mayor importancia, con características especiales por su creciente resistencia a los antimicrobianos y su comportamiento clínico, que cursa con frecuentes episodios de bacteriemia,<sup>23</sup> seguido de un 8% de *K. pneumoniae*, 6% de *K. ozoenae* y 4% para *P. mirabilis*.

Las infecciones por *E. coli* se presentaron clínicamente como episodios de bacteriuria sintomática, infecciones persistentes o recaídas, infecciones del tracto urinario superior, sobre todo en pacientes con infecciones complicadas, por anomalías anatómicas o funcionales, como la vejiga

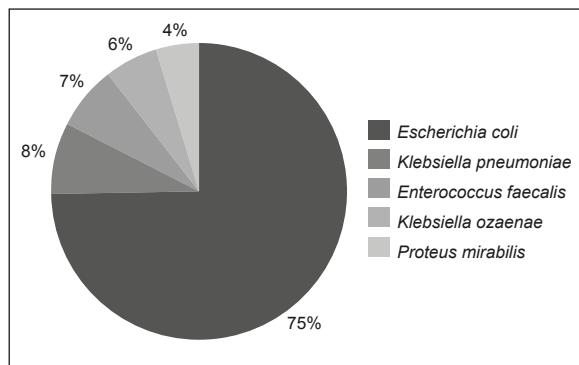


Figura 1. Microorganismos identificados más frecuentemente en urocultivos de pacientes hospitalizados durante 2008-2010.

neurogénica, donde se describen aislamientos de dos cepas diferentes de *E. coli*, o en pacientes con internaciones prolongadas, varios episodios de ITU por diferentes enterobacterias (bacteriurias con cambio de germen), lo cual es una característica muy frecuente en servicios de pacientes con afecciones neurológicas.<sup>2,24</sup>

## Análisis de la susceptibilidad antimicrobiana

En el análisis de la resistencia *in vitro* de las cepas de *E. coli* aisladas en pacientes hospitalizados (Tabla 1) se pudo constatar que más del 70% de las cepas de *E. coli* aisladas en este período, fueron resistentes a ciprofloxacina, y se destaca que este porcentaje fue aumentando, desde estudios precedentes con un 55.5 %, hasta llegar en 2010 a un 83.1%. En un estudio multicéntrico realizado en Francia, la ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas mostraron un buen comportamiento frente a *E. coli*;<sup>25</sup> estas variaciones pueden mostrar los distintos hábitos de prescripción de antimicrobianos, lo que puede tener gran importancia, ya que demuestra cuánto han cambiado las características de los microorganismos que están asociados con las ITU en nuestro medio. De hecho, en varios países de América Latina se informan tasas muy altas de resistencia a antimicrobianos, por producción de BLEE, incluso de infecciones procedentes de la comunidad, lo que constituye un hecho con importantes consecuencias clínicas, microbiológicas y epidemiológicas.<sup>26</sup>

Tabla 1. Total de cepas de *E. coli* multirresistentes en pacientes hospitalizados.

	Hospitalizados (%)	Total
2008	49	(14.2)
2009	56	(18.5)
2010	60	(26.9)
Total	165	(50.9)

Se encontraron también elevados porcentajes de cepas de *E. coli* resistentes a las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación. El menor porcentaje de resistencia se informa frente a amikacina e imipenem. Todos estos antimicrobianos aumentaron su porcentaje de resistencia con respecto a años anteriores, y en el caso de la gentamicina, las cepas procedentes tanto de pacientes ambulatorios como hospitalizados, mantuvieron un comportamiento similar (35%-40% de resistencia). En sentido general, es preocupante la resistencia de los uropatógenos no sólo en el medio hospitalario, sino también en la comunidad. Si tenemos en cuenta que después de un período de hospitalización, los pacientes pueden continuar colonizados o tener recurrencias de los síntomas por dichos gérmenes al regresar a su medio, estos continuarán circulando, creando además dificultades para su tratamiento si no se basa en estudios microbiológicos específicos y se toman las precauciones epidemiológicas

necesarias. La ciprofloxacina, las sulfas y la gentamicina, han constituido una opción terapéutica frecuentemente utilizada para las ITU de la comunidad, que cada vez resultan menos eficaces; de hecho, se han estudiado e informado cepas de *E. coli* productoras de BLEE aisladas en la comunidad.<sup>20,27</sup>

Se identificaron 165 cepas de *E. coli* multiresistentes (CMR), aisladas del total de urocultivos: 50.9% procedentes de pacientes hospitalizados, que representan el 14.2%, 18.5% y 26.9% de las cepas multiresistentes de 2008, 2009 y 2010, respectivamente, en relación con el total de estudios realizados. El fenómeno de la multiresistencia observado en enterobacterias y, en este caso, en *E. coli*, puede llevar a la ineficacia de la mayoría de los antimicrobianos utilizados en la práctica clínica.<sup>28</sup>

La emergencia de bacterias multiresistentes es un fenómeno que concierne tanto a la comunidad científica, como a quienes trabajan en la industria farmacéutica, así como a los clínicos que se enfrentan al fracaso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, desde las unidades de cuidados intensivos, las salas de internación, hasta la comunidad. Los factores que se le atribuyen a este fenómeno son múltiples y complejos y dependen de la propia bacteria y de la presión selectiva que ejerce el uso de antibióticos sobre ellas, entre los más comunes.<sup>29</sup>

#### Patrones de resistencia de las cepas aisladas de *E. coli*

De las 870 cepas de *E. coli* aisladas en urocultivos de los pacientes hospitalizados, 291 (33.4%) expresaron resistencia desde uno hasta siete antimicrobianos, que fueron divididos para su mejor comprensión, en 21 diferentes patrones (Tabla 2). El mayor número (160 cepas, 54.9%) presentó patrones de resistencia desde uno a tres antibióticos, mientras que 131 cepas (45%), presentaron resistencia a entre cuatro y siete antimicrobianos. Como puede observarse, existe una gran variabilidad de los patrones de resistencia en este período, de donde se puede deducir que este comportamiento está expresando posiblemente la asociación de varios mecanismos de resistencia, ya sea producción de betalactamasas o alteraciones de la permeabilidad. La diseminación de la resistencia a cefalosporinas está más frecuentemente relacionada con plásmidos que contienen genes que codifican BLEE;<sup>30</sup> las mutaciones cromosómicas, las alteraciones de la membrana externa, o ambas, están dadas por la resistencia a las fluoroquinolonas, así como la acetilación enzimática que inactiva especialmente alguno de los aminoglucósidos.<sup>31</sup>

En los pacientes hospitalizados es habitual encontrar una mayor variabilidad de patrones de resistencia debido a que el intercambio de material genético en este ambiente entre poblaciones bacterianas permite el intercambio de características fenotípicas que originan la aparición de nuevas cepas, lo que les resulta ventajoso, especialmente si el ADN adquirido codifica la resistencia a los antimicrobianos.<sup>32</sup>

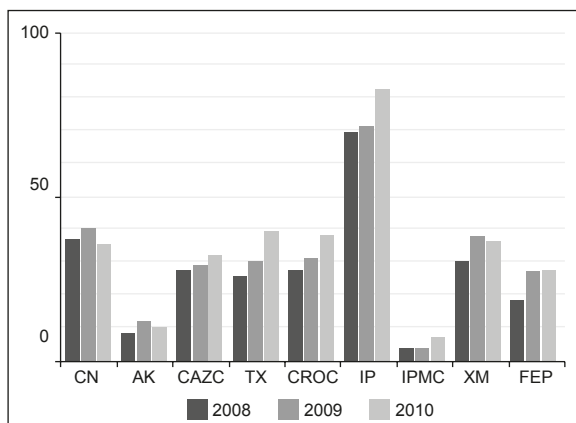
El análisis de los patrones de resistencia a los antimicrobianos de uso frecuente debe ser un análisis periódico en los laboratorios de microbiología clínica, para poder establecer mejores estrategias de control de las cepas circulantes en el hospital, con una adecuada lectura interpretada de los patrones de resistencia, y así poder llevar a cabo un seguimiento de determinadas betalactamasas capaces de difundir y producir brotes epidémicos.<sup>26,32</sup>

El tratamiento de las infecciones urinarias por gérmenes multiresistentes constituye un problema de difícil abordaje

**Tabla 2.** Patrones de resistencia de las cepas de *E. coli* aisladas en pacientes hospitalizados en 2008-2010.

Nº Patrones	Nº Antibióticos	Total de cepas	Patrones de resistencia	Total de cepas
1	I	123	CN	128
2		3	CRO	
3		2	SXT	
4	II	7	CN-CRO	14
5		6	CN-CIP	
6		1	CN-IPM	
7	III	6	CN-CIP-CXM	18
8		5	CN-CAZ-CIP	
9		4	CN-CTX-CIP	
10		3	CAZ-CIP-CXM	
11	IV	12	CTX-CRO-CIP-CXM	22
12		4	CAZ-CTX-CRO-CXM	
13		4	CN-CAZ-CTX-CIP	
14		2	CN-CRO-CIP-CXM	
15	V	29	CAZ-CTX-CRO-CIP-CXM	53
16		13	CN-CTX-CRO-CIP-CXM	
17		6	CRO-CAZ-CTX-CIP-CXM	
18		4	CN-CAZ-CTX-CRO-CXM	
19		1	CN-CAZ-CTX-CRO-CIP	
20	VI	53	CN-CAZ-CTX-CRO-CIP-CXM	53
21	VII	3	CN-CAZ-CTX-CRO-CIP-IPM-CXM	3

AK: amikacina; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacina; CN: gentamicina; CRO: ceftriaxona; CTX: cefotaxima; CXM: cefuroxima; FEP: cefepima; IMI: imipenem.



**Figura 2.** Resistencia antimicrobiana de las cepas de *E. coli* aisladas en pacientes hospitalizados en 2008-2010.

AK: amikacina; CAZ: ceftazidima; CIP: ciprofloxacina; CN: gentamicina; CRO: ceftriaxona; CTX: cefotaxima; CXM: cefuroxima; FEP: cefepima; IMI: imipenem

terapéutico en la actualidad, por una reducción significativa de la sensibilidad a los antibióticos en los uropatógenos circulantes y una variabilidad en los patrones de resistencia, que presupone un cambio en la estrategia de diagnóstico para el laboratorio de microbiología y en la política con antimicrobianos para la institución.

#### Conclusiones y recomendaciones

*Escherichia coli* continúa siendo el uropatógeno que más frecuentemente circula en el medio hospitalario; sin embargo, los patrones de susceptibilidad/resistencia han variado mucho, por lo que cada vez es menos sensible a los antibióticos que clásicamente han sido de elección en las infecciones del tracto urinario, como los aminoglucósidos (gentamicina), las fluoroquinolonas (como la ciprofloxacina) e incluso las cefalosporinas como la cefuroxima o la ceftriaxona, combinando patrones de resistencia diversos, que sugieren la presencia de diferentes mecanismos de resistencia bacteriana.

Este hecho limita las opciones terapéuticas, con frecuentes persistencias y recaídas de la enfermedad, que hacen necesario profundizar en su estudio a través de la epidemiología molecular de la resistencia. Es por tanto recomendable el estudio sistemático de los patrones de sensibilidad/resistencia de los gérmenes que circulan en el medio hospitalario (y también en la comunidad), con el fin de trazar estrategias de tratamiento bien fundamentadas, evitar el uso empírico

de antibióticos y realizar buenas prácticas de prescripción, incorporando a los laboratorios técnicas microbiológicas para estudiar los mecanismos de resistencia implicados, así como aumentar el arsenal terapéutico con nuevas familias de antibióticos, ya que la lucha contra el incremento de la resistencia es de todos, si no queremos quedarnos dentro de muy poco tiempo sin tratamientos eficaces para las infecciones urinarias.

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

**Cómo citar este artículo:** Martínez Arroyo M, Hernández González E, Guedes Vidal LY. Patrones de resistencia antimicrobiana en uropatógenos de pacientes hospitalizados. *Salud i Ciencia* 18(8):732-6, Mar 2012.

**How to cite this article:** Martínez Arroyo M, Hernández González E, Guedes Vidal LY. Antimicrobial resistance patterns in uropathogens of hospitalized patients. *Salud i Ciencia* 18(8):732-6, Mar 2012.

*Las autoras no manifiestan conflictos de interés.*

#### Bibliografía

- Hernández González E, Zamora Pérez F, Martínez Arroyo M, Valdez Fernández M, Alberti Amador E. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las infecciones nosocomiales urinarias en las lesiones medulares espinales. *Actas Urol Esp* 31(7):764-770, 2007.
- French GL. What's new and not so new on the antimicrobial horizon? *Clin Microbiol Infect* 6(14):19-29, 2008.
- Fernández Riverón, Fernández J, Martínez Ponce LM, Betarte Machado C. Resistencia bacteriana. *Rev Cubana Med Milit* 32(1):44-48, 2003.
- Guerra B. Antimicrobial resistance and spread of class 1-Integrans among *Salmonella* serotypes. *Antimicrob Agent Chemother* 44(8):2166-9, 2000.
- Steward PS. Mechanisms of antibiotic resistance in bacterial bio-films. *Int J Med Microbiol* 292:107-113, 2002.
- Anderl JN, Zahler J, Roe F, Stewart PS. Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 47:1251-1256, 2003.
- Southey-Pillig CD, Davies DG, Sauer K. Characterization of temporal protein production in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J Bacteriol* 187:8114-8126, 2005.
- Garza-Ramos U, Martínez-Romero E, Silva-Sánchez J. SHV-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) are encoded in related plasmids from enterobacteria clinical isolates from Mexico. *Salud Pública Mex* 49:415-421, 2007.
- Blondeau JM. A review of the comparative in vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones. *J Antimicrob Chemother* 43:1-11, 1999.
- Horper DC. Bacterial topoisomerases, anti-topoisomerases, and anti-topoisomerase resistance. *Clin Infect Dis* 27:54-63, 1998.
- Mendoza Sánchez G, Pinares Astete F, Hurtad Arestegui A. Resistencia a ciprofloxacina en la infección urinaria por *Escherichia coli*. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* 14(1), 2001.
- Cortés M, Salazar A, Acuña J, López de Santa María J. Cambios en la sensibilidad antibiótica de *E. coli* en mujeres con infección urinaria baja ambulatoria en un período de 10 años. *Revista Chilena de Urología* 72(3), 2007.
- Ochoa Sagrador C, Eiros Bouza JM, Pérez Mouza C, Inglada Galiana L. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap* 18(2):124-135, 2005.
- Gómez E, Patricia C, Plata MS, Sejnau J, Rico Villegas CL. Resistencia de *E. coli* en urocultivos de pacientes con sospecha de infección urinaria intra y extra-hospitalaria en la Fundación Santafé de Bogotá. *Urol Colomb* 18(1):53-58, 2009.
- Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside modifying enzymes. *Microbiol Rev* 57:138-163, 1993.
- Moellering Jr, Eliopoulos GM. Tratamiento anti-infeccioso. In: Mandel, Bennett, Dolin, Editors. *Enfermedades infecciosas. principios y práctica*. 6ta. Ed. Elsevier, Barcelona, pp. 242-270, 2006.
- Hardman J, Limbirt L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. En: Gilman, Goodman (eds), 10ª. ed. Mc Graw-Hill Interamericana, México, pp. 1195, 1197, 1218, 1240, 1241, 2003.
- Talés-Visconti R. Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas. *Revista Española de Quimioterapia* 15(1), 2002.
- Sánchez Merino JM, Guillán Maqueira C, Fuster Foz C, Madrid García FJ, Jiménez Rodríguez M, García Alonso J. Sensibilidad microbiana de *Escherichia coli* en infecciones urinarias extrahospitalarias. *Actas Urol Esp* 27(10):783-787, 2003.
- Navarro Rисуño F, Miró Cardona E, Mirelis Otero B. Lectura interpretada del antibiograma en enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 20(5):225-34, 2002.
- Cortés MA, Salazar J, Acuña, López de Santa María, J. Cambios en la sensibilidad antibiótica de *E. coli* en mujeres con infección urinaria baja ambulatoria en un periodo de 10 años. *Revista Chilena de Urología* 72(3), 2003.
- Contreras OR, Roura G, Novo F, Hernández S, Ramírez N, Ramírez I, et al. WO/1998/047999: Equipment, kit and method for microbiological diagnosis. 1998. Disponible en: [www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=1998047999](http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=1998047999), acceso: 8 de julio de 2010.
- Ducos Sánchez A, Tapia Restelli R. Reporte del primer caso de infección por *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina en un servicio de medicina interna. *Clinica y Ciencia* 3:11-14, 2006.
- Hernández E, Zamora F, Martínez M, Alberti E. Infección urinaria en el paciente con vejiga neurogénica. *Rev. Panamericana Infectología* 10(1):13-19, 2008.
- Goldstein F, and the Multicentre Study Group. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 19:112-117, 2000.
- Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother* 66(1):1-14. Epub 2010 Nov 16, 2011.
- Basseti M et al.: New treatment options against gram-negative organisms. *Critical Care* 15:215, 2011.
- Woodford N, Kaufmann ME, Edi Karisik E, Hartley JW. Molecular epidemiology of multiresistant *Escherichia coli* isolates from community-onset urinary tract infections. *FEMS Microbiology Reviews* 35, 2011.
- Garza-Ramos U, Martínez-Romero E, Silva-Sánchez J. SHV-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) are encoded in related plasmids from enterobacteria clinical isolates from Mexico. *Salud Publica Mex* 49:415-421, 2007.
- Zhou Y, Yu H, Guo Q et al. Distribution of 16S rRNA methylases among different species of Gram-negative bacilli with high-level resistance to aminoglycosides. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29:1349-53, 2010.
- Bush K. Alarming  $\beta$ -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Microbiol* 13:558-64, 2010.



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

Podrá guardar o copiar a quien desee la revista completa o el artículo original, revisión, caso clínico o entrevista de su elección publicada en la edición impresa de la revista.

Proceda de la siguiente manera:

- Enfoque la cámara de su teléfono móvil del tipo *Smartphone* (u otro dispositivo de mano con cámara y GPRS) al Código Respuesta Rápida (CRR) impreso en los informes, obtenga una foto de él o simplemente aguarde unos segundos.
- El sistema lo llevará automáticamente a la página del artículo en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com).
- El CRR de Salud(i)Ciencia también puede ser leído, con un resultado similar, por las cámaras de su computadora portátil o la PC de su escritorio.
- Para facilitar el desempeño de su equipo utilice los programas gratuitos de lectura del CRR (*QR-code*, de acuerdo con las siglas del nombre en inglés) en <http://tinyurl.com/y2lh2tc>. Para conocer otras aplicaciones sin cargo consulte <http://tinyurl.com/2bw7fn3> o <http://tinyurl.com/3ysr3me>.



# Actualización diagnóstica y terapéutica de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados

## Updates on well-differentiated neuroendocrine tumors



**Diane Reidy-Lagunes**

MD, MS, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Weill College of Medicine, Cornell University, Nueva York, EE.UU.

**Ed Wyluda**, DO, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Weill College of Medicine, Cornell University, Nueva York, EE.UU.

### Abstract

*Well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) are uncommon malignancies consisting of both carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs). These tumors are usually associated with metastasis when diagnosed. Although prolonged survival is common, overall survival decreases substantially when a patient becomes symptomatic and when the tumor progresses on somatostatin analog therapy. While somatostatin analogs can help to treat symptomatology and slow tumor growth mainly in low grade tumors, there have been no proven long term treatments to effectively aid these patients. Recently, two phase III trials along with pre clinical studies have provided promising advancements, mainly in the treatment of pNETs. The emergence of targeted therapies consisting of vascular endothelial growth factor (VEGF), mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors and peptide receptor radiolabeled therapy (PRRT) have demonstrated modest efficacy but can result in non-trivial toxicities. In this review we will discuss recent trials and current therapies for well-differentiated NETs.*

**Key words:** well-differentiated neuroendocrine tumors, pancreatic neuroendocrine tumor, carcinoid

### Resumen

Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE) son neoplasias malignas poco frecuentes que incluyen tanto los carcinoides como los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP). Estos tumores se asocian en general con metástasis en el momento del diagnóstico. Si bien la supervivencia prolongada es frecuente, la supervivencia global se reduce de manera acentuada cuando los pacientes presentan síntomas, así como cuando el tumor progresa pese a la terapia con análogos de la somatostatina. Aunque estos fármacos pueden contribuir a tratar la sintomatología y ralentizar el crecimiento tumoral, en especial en neoplasias de bajo grado, no se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo sea eficaz en estos pacientes. Recientemente, los ensayos preclínicos y dos estudios de fase III han brindado avances promisorios, sobre todo en el tratamiento de los TNEP. La aparición de terapias dirigidas contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), los inhibidores de la diana de la rapamicina (mTOR) y el tratamiento con receptores de péptidos radiomarcados se ha asociado con eficacia moderada, pero pueden vincularse con toxicidad relevante. En esta revisión, discutiremos los ensayos recientes y las terapias actuales de los TNE bien diferenciados.

**Palabras clave:** tumores neuroendocrinos bien diferenciados, tumor neuroendocrino pancreático, carcinoides

### Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados son neoplasias poco frecuentes, en general de crecimiento lento, que en muchas ocasiones no se detectan hasta la aparición de metástasis. La supervivencia de los pacientes suele cuantificarse en años, incluso en presencia de enfermedad metastásica. Por primera vez en casi 30 años, en dos estudios de fase III se ha demostrado actividad terapéutica promisoriosa sobre los TNE pancreáticos. Asimismo, en diferentes estudios preclínicos se ha expandido nuestro conocimiento acerca de estas enfermedades infrecuentes.

Los TNE bien diferenciados se clasifican en tumores carcinoides (originados en el tracto aerodigestivo) o TNE pancreáticos (antes denominados carcinomas de células insulares). Se caracterizan por una evolución clínica variada, que a veces puede estratificarse según ciertos parámetros histopatológicos, como el grado citológico, la invasión vascular y el índice de proliferación (estimado por el índice mitótico y el marcador Ki67), el tamaño tumoral, la presencia de metástasis y la actividad funcional.<sup>1</sup> El grado tumoral (bajo, intermedio, elevado) se correlaciona en particular con la supervivencia.<sup>2,3</sup> Los tumores de bajo grado son morfológicamente diferentes de las variantes de alto grado: los TNE de alto grado se han vinculado con los agresivos carcinomas pulmonares de

células pequeñas, se abordan de forma diferente a los otros tipos de TNE bien diferenciados y se tratan en general con quimioterapia basada en derivados del platino.<sup>4</sup>

La mitad de los TNE bien diferenciados son inactivos o no funcionales desde el punto de vista hormonal y los pacientes no presentan síntomas relacionados con la hiperproducción de hormonas. Ante la progresión de un TNE o la aparición de manifestaciones clínicas pese a la terapia con análogos de la somatostatina (octreotide, lanreotide), las opciones terapéuticas resultaban limitadas hasta hace pocos años. Los tratamientos tradicionales disponibles para la enfermedad avanzada, como la embolización de las arterias hepáticas y la quimioterapia sistémica, se asocian con eficacia limitada. Han surgido algunas terapias dirigidas para los TNE, como los inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), la diana de la rapamicina de los mamíferos (mTOR) y el tratamiento con receptores de péptidos radiomarcados (TRPRM). Esta revisión se enfocará en estas nuevas terapias y en la información científica sobre los tratamientos dirigidos.

### Actualizaciones recientes sobre la genética de los TNE

La falta de líneas celulares tumorales y de modelos preclínicos neuroendocrinos no permitía una adecuada interpretación de los procesos celulares que dan lugar a un TNE.

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 26/4/2011 - Aprobación: 12/7/2011

Enviar correspondencia a: Diane Reidy-Lagunes, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, Room H-917, Nueva York, EE.UU.  
reidyd@mskcc.org

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

Recientemente, Jiao y colaboradores emplearon la secuenciación genómica para explorar las bases genéticas de los TNE pancreáticos. Se secuenciaron diez tumores no familiares y los genes más frecuentemente asociados con mutaciones fueron evaluados en otros 58 pacientes con un TNE pancreático. El 15% de estos enfermos presentaban mutaciones en los genes de la vía de la mTOR, junto con un 43% de casos de mutaciones en los genes *DAXX/ATRX* y un 44% de casos en el gen *MEN1*.<sup>5</sup> Las mutaciones en uno o ambos genes se asociaban con un mejor pronóstico.<sup>5</sup> El descubrimiento de estas mutaciones podría emplearse como una potencial forma de estratificar el tratamiento de nuestros pacientes.<sup>5</sup>

### Las imágenes del receptor de somatostatina mediante gammagrafía

La gammagrafía se aplicó por primera vez a principios de la década de 1990 y el octreotide marcado con indio 111 (<sup>111</sup>In-pentatreotide) se empleó de modo exitoso para localizar tumores primarios previamente indetectables o lesiones metastásicas.<sup>6</sup> El papel de la gammagrafía con somatostatina ha sido puesto en duda recientemente, en términos de su capacidad para identificar la extensión de la enfermedad en comparación con la moderna tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética nuclear (RMN). En un estudio retrospectivo efectuado en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC), se compararon las técnicas de imágenes por TC y RMN con la gammagrafía con somatostatina y la TC por emisión de fotón único (SPECT).<sup>7</sup> Ninguno de los tumores reconocidos mediante SPECT con octreotide había pasado inadvertido en la TC o la RMN. En nueve de 64 pacientes se verificaron hallazgos anormales en la TC o la RMN que no se habían reconocido en las gammagrafías con octreotide; estas alteraciones resultaron compatibles con TEN en la revisión. Seis de los 107 pacientes con metástasis (6%), todos ellos con enfermedad diseminada en los tejidos blandos, tenían metástasis óseas asintomáticas identificadas en las gammagrafías con octreotide que no se visualizaban en la TC o la RMN. En forma global, se demostró que las gammagrafías con somatostatina no brindaban imágenes de los tumores de tejidos blandos tan adecuadas como la TC o la RMN.<sup>7</sup>

En la actualidad, la gammagrafía con análogos de la somatostatina se utiliza con frecuencia para evaluar la expresión relevante del receptor de somatostatina *in vivo* en muestras tumorales, con el fin de estimar la posibilidad de tratamiento con análogos de la somatostatina. En un reciente informe se demostró que la expresión del subtipo 2 del receptor de somatostatina mediante gammagrafía con <sup>111</sup>In-pentatreotide se correlacionaba tanto con el nivel de captación del radiotrazador como con un mejor pronóstico.<sup>8</sup> Estos resultados son destacables, dado que los TNE son a menudo isodensos con el parénquima hepático normal, por lo que la TC convencional resulta de menor valor. La RMN o la TC trifásica podrían ser técnicas más adecuadas de diagnóstico por imágenes.

### Tratamiento sistémico

#### Análogos de la somatostatina

Alrededor del 80% de los tumores carcinoides expresan el receptor de somatostatina.<sup>9</sup> El octreotide es un análogo sintético de la somatostatina formado por ocho aminoácidos, que se une con el receptor específico de esa hormona, pero se caracteriza por su mayor vida media. La forma más frecuente de administración es la inyección mensual intramuscular de una formulación de depósito de acción prolongada (LAR).<sup>10-12</sup> Se ha demostrado la estabilización de los TNE con la terapia con octreotide o una droga similar (lanreotide).<sup>13,14</sup> No obstante, la regresión tumoral es extremadamente poco frecuente y se describe en menos del 5% de los pacientes.<sup>15-17</sup> Estos fármacos son muy eficaces para tratar los síntomas hormonales inducidos por los TNE.

Los resultados positivos de la terapia con octreotide LAR fueron expuestos por Rinke y colaboradores en el grupo de estudio PROMID. En ese ensayo, 85 participantes con un nuevo diagnóstico de tumor carcinóide del intestino medio se dividieron de forma aleatoria para recibir ya sea 30 mg intramusculares mensuales de octreotide LAR o bien placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral fue de 14.3 meses entre quienes recibieron octreotide en comparación con 6 meses en el grupo placebo, lo que sugiere que el fármaco podría desempeñar un papel en la reducción del efecto proliferativo del TNE.<sup>18</sup> No se observaron diferencias en la supervivencia global. Dada la evolución variable y a veces indolente de los enfermos con tumores carcinoides, no se ha definido el momento óptimo para iniciar el tratamiento con un análogo de la somatostatina en sujetos asintomáticos.

### Terapias dirigidas

*Inhibidores de la diana de la rapamicina en los mamíferos (temsirolimus, everolimus).* La mTOR es una serina-treonina quinasa que desempeña un papel central en la regulación de la función celular y constituye un mediador de distintas vías de señalización, incluyendo las correspondientes al VEGF y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), ambos involucrados en forma decisiva en el crecimiento de los TNE. En un ensayo de fase II, 36 pacientes (21 casos de tumores carcinoides y 15 de tumores de células insulares) con progresión confirmada de la enfermedad fueron tratados con 25 mg semanales de temsirolimus (también denominado CCI779) por vía intravenosa, con una tasa de respuesta global de 5.6%.<sup>19</sup> Estos resultados negativos difieren con los de otro estudio de fase II con un inhibidor diferente de la mTOR, el everolimus (también llamado RAD001). En este ensayo internacional de fase II (RADIANT-1 [*RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors*]), participaron 160 pacientes con enfermedad avanzada. Para los 115 individuos del primer estrato que recibieron 10 mg diarios de everolimus, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 9.7 meses y la tasa de respuesta global (TRG) se estimó en 9.6%.<sup>20</sup> En los participantes del segundo estrato (tratados con 10 mg diarios de everolimus y 30 mg de octreotide LAR cada 28 días) se observó una mediana de SLP de 16.7 meses con una TRG de 4%, por lo cual se infirió que la SLP constituía un parámetro más adecuado para la evaluación en comparación con la TRG. Aunque la SLP fue más prolongada en los sujetos que recibieron tratamiento combinado (16.7 meses contra 9.7 meses), no se definió si la asociación de medicamentos influyó en esta diferencia dado que el estudio no fue aleatorizado.<sup>20</sup>

El ensayo de fase III RADIANT-3 consistió en la evaluación de la monoterapia con 10 mg diarios de everolimus (n = 207) junto con el mejor tratamiento de apoyo (n = 203) en un total de 410 pacientes con un TNE progresivo. En el estudio se demostró un incremento significativo de 2.4 veces en la mediana de la SLP (11.0 meses contra 4.6 meses; *hazard ratio* = 0.35, intervalo de confianza del 95%: 0.27-0.45; p < 0.001).<sup>21</sup> Los efectos adversos asociados con el everolimus consistieron especialmente en estomatitis (64%), eritema cutáneo (49%), diarrea (34%), astenia (31%) e infecciones con predominio de la vía aérea superior (23%).<sup>21</sup> Se destaca la falta de precisión sobre la duración de estos efectos tóxicos. Por ejemplo, una diarrea de grado 2 con una mediana de duración de 3 días difiere mucho de un episodio con una mediana de 3 semanas de evolución. Los efectos adversos más frecuentes de grado 3 o 4 relacionados con el fármaco fueron la estomatitis (7%), la anemia (6%) y la hiperglucemia (5%).<sup>21</sup>

Los beneficios de la terapia molecular dirigida, y de los inhibidores de la mTOR en particular, aún son limitados en los tumores carcinoides, en contraposición con los TNE pancreáticos. El estudio RADIANT-2 fue un ensayo aleatorizado

en el cual se comparó el uso de 10 mg diarios de everolimus con un placebo en 429 pacientes con tumor carcinóide progresivo. Las medianas de supervivencia se calcularon en 16.4 meses contra 11.3 meses.<sup>22</sup> De todos modos, la SLP no alcanzó el criterio de valoración principal propuesto para ese parámetro, fundamentado en la revisión radiológica central, y la diferencia no fue estadísticamente significativa.<sup>22</sup>

### Inhibidores del VEGF

Los tumores carcinoides y otros TNE están altamente vascularizados y expresan VEGF en gran proporción.<sup>23,24</sup> El bevacizumab fue evaluado en un ensayo de fase II en el cual 44 pacientes con un TNE avanzado o metastásico se dividieron de modo aleatorio para recibir ya sea este fármaco (15 mg/kg cada 3 semanas) o bien interferón pegilado alfa-2B. Se observó una tasa de respuesta parcial de 18% (4 casos sobre 22) en el grupo tratado con bevacizumab en comparación con 0% en el grupo que recibió interferón. A las 18 semanas, el 96% de los sujetos medicados con bevacizumab permaneció libre de progresión, en relación con el 68% de los pacientes tratados con interferón alfa-2B. La hipertensión de grado 3 o 4 se observó en el 53% de los participantes, con una prevalencia notablemente superior al 11% a 21% informado en los estudios de referencia sobre cáncer de colon,<sup>25</sup> pulmón y mama, pero fue controlada con facilidad con medicación antihipertensiva. Se destaca que el 40% de los participantes tratados con bevacizumab no presentaban signos de progresión de la enfermedad al comienzo del estudio.<sup>26</sup>

El sunitinib es una molécula pequeña y multidirigida, que se administra por vía oral. El sunitinib bloquea el receptor de VEGF, así como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas tipo beta y los oncogenes *KIT* y *RET*. En un estudio de fase II con 109 pacientes con un TNE avanzado, se indicaron 50 mg de sunitinib por cuatro semanas, sucedidos de un intervalo de dos semanas. Entre los sujetos con TNE pancreáticos, el 17% (11 casos sobre 66) lograron una respuesta parcial confirmada, en comparación con el 2% (un paciente sobre 41) de los individuos con tumores carcinoides,<sup>27</sup> poniendo nuevamente de manifiesto la diferencia en el beneficio terapéutico entre los tumores carcinoides y los TNE pancreáticos. El 25% de los participantes presentó astenia de grado 3 con la dosis de 50 mg.

Estos datos promisorios de fase II para los TNE pancreáticos motivaron un reciente ensayo de fase III, dirigido por Raymond y colaboradores, en el que se demostró que el maleato de sunitinib es una opción terapéutica emergente para esta enfermedad. Se dividieron 171 pacientes de forma aleatoria para recibir placebo o sunitinib (una dosis reducida de 37.5 mg diarios, dada la alta proporción de astenia de grado 3 en el estudio de fase II). El protocolo se interrumpió de modo anticipado en virtud de la seguridad, ya que se registró un mayor número de eventos en el grupo placebo. Se advierte que el estudio fue interrumpido antes del primer análisis interino preestablecido para la evaluación de la eficacia. La mediana de la SLP fue de 11.4 meses, en comparación con sólo 5.5 meses en el grupo placebo.<sup>28</sup> Los efectos adversos más comunes fueron el síndrome mano-pie (23%) y la hipertensión (26%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 de mayor prevalencia incluyeron la neutropenia (12%) y la hipertensión (10%). Al igual que en el estudio de tratamiento con everolimus, hubiera sido útil la documentación de la duración y la magnitud de estos efectos tóxicos para lograr su mejor interpretación. Si bien no se informaron estos datos, no se describieron diferencias en el índice de calidad de vida para el tratamiento con sunitinib.<sup>28</sup>

### Terapia con análogos radiomarcados de la somatostatina

En estudios unicéntricos se ha informado que la terapia con análogos de la somatostatina marcados con radionuclei-

dos en pacientes con TNE avanzados y positivos para <sup>111</sup>In-octreotide se asocia con cierta eficacia y aceptable toxicidad. Se han usado diferentes radioisótopos unidos a un análogo de la somatostatina, incluidos el <sup>111</sup>In, el itrio 90 (<sup>90</sup>Y) y el lutecio 177 (<sup>177</sup>Lu). En los estudios con análogos de la somatostatina marcados con <sup>90</sup>Y, un emisor de partículas beta de alta energía, se han informado tasas de respuesta de hasta el 27%.<sup>29,30</sup> En el ensayo multicéntrico europeo MAURITIUS se evaluó el uso de <sup>90</sup>Y-lanreotide en 39 pacientes con TNE. Se observaron regresiones tumorales menores en el 20% de los enfermos y un 44% de los participantes se mantuvieron con enfermedad estable.<sup>31</sup> Se desconoce si algunos de los pacientes se conservaron con estabilidad de su afección como consecuencia de la historia natural de la enfermedad.<sup>32</sup>

Se describió también un análisis de 504 sujetos con TNE metastásico que recibieron <sup>177</sup>Lu-octreotate.<sup>33,34</sup> En el 2% de los casos se informó remisión completa, con remisión parcial en el 28% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión fue de 40 meses en forma general; no obstante, sólo en el 43% de los participantes se había documentado progresión de la enfermedad antes del comienzo del tratamiento. Se observó toxicidad grave en el 3% de los enfermos que evolucionaron con síndrome mielodisplásico y leucemia, así como hepatotoxicidad transitoria y no mortal en dos pacientes. Los análogos radiomarcados de la somatostatina podrían resultar una opción promisoriosa como tratamiento activo. El nivel de actividad y toxicidad esperable para estos enfermos no se ha definido adecuadamente, por lo cual este abordaje aún se encuentra en investigación.

### Quimioterapia convencional

No hay en la actualidad un papel definido con claridad para la quimioterapia convencional en los TNE metastásicos. En la bibliografía más antigua se señalaron altas tasas de respuesta para algunos esquemas de quimioterapia, si bien la mayor parte de los estudios no son confiables y no disponen de los estándares modernos de evaluación de la respuesta. Nuevamente, los TNE pancreáticos parecen presentar una mayor respuesta y la quimioterapia desempeña un papel muy reducido en los tumores carcinoides.

### La quimioterapia en el tratamiento de los TNE pancreáticos

Uno de los primeros estudios aleatorizados sobre quimioterapia en los TNE pancreáticos fue el ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), en el cual 105 pacientes recibieron estreptozocina con doxorubicina, estreptozocina con fluorouracilo o monoterapia con clorozotocina. La tasa de respuesta informada fue de un destacado 69% para la combinación de estreptozocina y doxorubicina; sin embargo, en estudios más recientes que aplicaron criterios más objetivos no se reprodujeron esos resultados y las revisiones retrospectivas han sugerido una TRG de 16% de acuerdo con los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).<sup>35</sup> La dacarbazina y la temozolomida (un compuesto emparentado de uso oral) representan agentes alquilantes que podría resultar activos en un subgrupo de pacientes con TNE pancreáticos. En un estudio ECOG de fase II con dacarbazina, se informó respuesta parcial o completa en 14 de 42 enfermos (33%).<sup>36</sup> En otros dos estudios se describieron menores índices de respuesta (16% y 8%) para el tratamiento con dacarbazina de sujetos con tumores carcinoides metastásicos.<sup>37,38</sup> La toxicidad fue elevada en ambos estudios, con dos fallecimientos informados en el estudio ECOG.

Recientemente se ha estudiado la combinación de temozolomida y capecitabina. La TRG fue de 70% (21 de 30 pacientes), según los criterios RECIST, con una mediana de SLP de 18 meses.<sup>39</sup> Se recomienda la profilaxis para neumocistosis ya que se observa linfopenia y existen informes anecdóticos de casos de la enfermedad.

## Quimioterapia para los tumores carcinoides

La respuesta a la temozolomida depende de la expresión deficiente de la metilguanina metil-transferasa (MGMT), lo que podría explicar la falta de beneficios de este tratamiento en algunos TNE y en los tumores carcinoides en particular. Kulke y colaboradores evaluaron de forma retrospectiva 76 pacientes tratados con esquemas basados en la temozolomida. Se observó respuesta radiográfica (definida por los criterios RECIST) en alrededor del 33% de los sujetos con TNE pancreáticos (11 de 35 enfermos), pero en ningún paciente con tumores carcinoides ( $p < 0.001$ ). En 21 muestras disponibles, la ausencia completa de expresión del gen *MGMT* parecía definir a los pacientes con TNE que lograban beneficios significativos con la terapia con temozolomida (5 de 8 sujetos con TNE y ninguno de los 13 individuos con tumor carcinoides).<sup>40</sup>

Si bien estos datos son convincentes, la determinación rutinaria de la expresión de *MGMT* para seleccionar a los pacientes tratables con temozolomida no constituye aún un abordaje estandarizado. Es razonable suponer que esta capacidad predictiva podría aplicarse también para la dacarbazina, dado que el mecanismo de acción es esencialmente el mismo.

La utilidad de la combinación de estreptozocina y 5-fluorouracilo o ciclofosfamida se evaluó en un estudio ECOG con 118 pacientes con tumores carcinoides metastásicos. La tasa de respuesta fue similar para ambos grupos (33% y 26%, respectivamente), sin diferencias en la supervivencia global. Sin embargo, la toxicidad fue significativa (incluidas las náuseas y la nefrotoxicidad) y se consideró prohibitiva.<sup>41</sup> En un estudio de seguimiento con dosis menores de estreptozocina y 5-fluorouracilo en comparación con la monoterapia con doxorubicina no se observaron diferencias en la supervivencia global.<sup>42</sup> La combinación de cuatro fármacos (5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida y estreptozocina) en 56 pacientes con tumores carcinoides avanzados se asoció con una mediana de supervivencia global de sólo once meses.<sup>43</sup> Finalmente, en un estudio ECOG de fase II-III con 250 participantes con tumores carcinoides avanzados que recibieron 5-fluorouracilo ya sea en asociación con doxorubicina o bien estreptozocina, se informó una SLP de sólo 4.5 meses en el grupo que recibió doxorubicina y 5-fluorouracilo; un tercio de los sujetos medicados con estreptozocina evolucionaron con nefrotoxicidad.<sup>38</sup> En estos ensayos no pudo demostrarse de modo convincente un efecto relevante de los tratamientos combinados por sobre el uso de monoterapias en el enfoque de los tumores carcinoides y, en la opinión del autor,

no deberían ofrecerse como esquema habitual para estos pacientes. La quimioterapia sistémica con un único fármaco para los tumores carcinoides se reservaría para los enfermos con producción hormonal excesiva no controlada o con progresión rápida o acentuada durante la observación.

## Perspectivas futuras

Se definieron nuevas recomendaciones y normativas en el más reciente *National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting*. Entre las propuestas fundamentales se mencionan: los futuros estudios que comparen los TNE pancreáticos y los tumores carcinoides deberían evaluarse por separado, al igual que la comparación con las neoplasias escasamente diferenciadas; la SLP debería utilizarse como criterio de valoración de los ensayos con nuevos agentes terapéuticos; los estudios por imágenes deberían efectuarse mediante técnicas de TC o RMN de múltiples fases.<sup>44</sup>

## Conclusiones

Los TNE bien diferenciados representan un desafío significativo debido a la heterogeneidad tumoral, los diversos niveles de agresividad y la falta de regímenes estandarizados y de normativas de tratamiento. El conocimiento de los mecanismos tumorales de señalización ha motivado el uso de fármacos promisorios, como el everolimus (inhibidor de la mTOR) y el sunitinib (inhibidor del VEGF). Ambos productos mejoraron la SLP cuando se los comparó con el placebo en estudios de fase III con pacientes con TNE pancreáticos progresivos y tuvieron actividad limitada contra los tumores carcinoides. Ambos fármacos se vinculan con toxicidad no despreciable que requiere ser considerada.

El esclarecimiento de las alteraciones genéticas que inciden sobre el fenotipo clínico representa un reto fundamental para identificar los pacientes que mantendrán una calidad activa de vida con sólo mínimo crecimiento tumoral, sin requerimientos de estos fármacos para el control de la enfermedad. Estos factores predictivos genómicos aún deben definirse. En individuos sintomáticos o en pacientes con enfermedad acentuada y progresiva, el uso de estas terapias dirigidas podría considerarse para la terapia de los TNE pancreáticos. La terapia con citotóxicos es más eficaz en los TNE pancreáticos, pero su papel en los tumores carcinoides resulta aún limitado. La decisión acerca del tratamiento a utilizar se fundamenta en las características del paciente, sus comorbilidades y el perfil de efectos adversos.

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

**Cómo citar este artículo:** Reidy-Lagunes D, Wyluda E. Actualización diagnóstica y terapéutica de los tumores neuroendocrinos bien diferenciados. *Salud i Ciencia* 18(8):737-40, Mar 2012.

**How to cite this article:** Reidy-Lagunes D, Wyluda E. Updates on well-differentiated neuroendocrine tumors. *Salud i Ciencia* 18(8):737-40, Mar 2012.

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*



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

Podrá guardar o copiar a quien desee la revista completa o el artículo original, revisión, caso clínico o entrevista de su elección publicada en la edición impresa de la revista.

Proceda de la siguiente manera:

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

# Cefaleas crónicas: patogenia, clínica y tratamiento

## *Pathogenesis, clinical features and treatment of chronic headaches*

**Bibiana Saravia**

Médica Neuróloga, Gabinete de Cefaleas Hospital General de Agudos Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

### Abstract

About 5% of the population suffers headaches more than 15 days a month, which implies strong personal and social loss. The majority of chronic headaches are chronic migraines, and it is important for physicians to have the necessary information for diagnosis and treatment, thus avoiding unnecessary expenses and inappropriate studies, and patients can be helped with currently available appropriate methods, either with non pharmacological techniques, or by using known pharmacological substances with good knowledge of their effects. If the above does not prove to be helpful, the use of invasive procedures can be entertained, such as implant of stimulators or other surgical techniques. This report reviews up-to-date knowledge on this subject.

**Key words:** chronic migraine, cortical input, depression, neural modulators, non-pharmacological treatment

### Resumen

Alrededor del 5% de la población padece de cefaleas durante más de 15 días por mes. Esta situación implica un elevado costo personal y social. Las cefaleas crónicas en su mayoría son migrañas crónicas y es importante que los facultativos tengan la información necesaria para su diagnóstico y tratamiento, de esta forma se evitarán gastos innecesarios en métodos de estudio inadecuados y se podrá aliviar a los pacientes con las estrategias actuales al alcance, ya sean abordajes no farmacológicos o utilizando drogas de reconocida acción, aprobadas para este fin y con pleno conocimiento de sus efectos. En caso de que lo anterior no resulte eficaz, se podrá analizar la posible implementación de tratamientos invasivos, como los implantes de estimuladores u otras técnicas quirúrgicas. En este artículo se efectúa una puesta al día de los conceptos actuales.

**Palabras clave:** migraña crónica, *input* cortical, depresión, moduladores neuronales, terapia no farmacológica

### Introducción

Hay personas que padecen cefaleas la mayor parte de los días; esta situación, en algunas oportunidades, acompaña al afectado desde hace muchos años, lo que ha condicionado su vida y la de los que lo rodean.

El término cefalea crónica es un vocablo descriptivo y no un diagnóstico específico. Entre el 4% y el 5% de la población general sufre de dolor de cabeza diario o casi diario, es decir, cefalea crónica.<sup>1,2</sup>

Esta cifra está indicando un impacto psicológico, social y económico importante sobre un número considerable de personas, lo cual debería implicar una atención prioritaria de parte de las organizaciones dedicadas a la salud pública. Esta cefalea frecuente es el principal motivo de consulta en los centros especializados en dolor de cabeza. Estos pacientes requieren un abordaje cuidadoso para evitar el exceso de prácticas inadecuadas y de fármacos innecesarios, y debería extremarse la búsqueda de situaciones comórbidas, como depresión y ansiedad. Estos dolores de cabeza están conformados por situaciones diversas y exigen enfoques dispares para su estudio y tratamiento.

Las cefaleas crónicas más frecuentes son:

- 1) Migraña crónica.
- 2) Cefalea crónica del tipo tensión.
- 3) Cefalea diaria persistente desde el comienzo.
- 4) Cefaleas postraumáticas.
- 5) Hemicránea continua.
- 6) Cefalea crónica por abuso de fármacos.
- 7) Cefaleas de difícil tratamiento (refractarias).

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 31/7/2011 - Aprobación: 22/11/2011  
Primera edición, www.siicsalud.com: 17/2/2012

Enviar correspondencia a: Bibiana Saravia,  
Médica Neuróloga, Gabinete de Cefaleas Hospital General de Agudos Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina  
bsaravia@fibertel.com.ar



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

### Migraña crónica

#### *Introducción y discusión sobre esta nomenclatura*

La más frecuente de las cefaleas crónicas es la migraña crónica; algunos investigadores estiman que constituye el 78% de las cefaleas crónicas,<sup>3</sup> por lo cual en este artículo nos referiremos sólo a esta entidad, dejando el resto de las cefaleas crónicas para otra publicación.

En 1982, Mathew<sup>4-6</sup> propuso denominar "migraña transformada" al dolor de cabeza muy frecuente que experimentaban algunos pacientes.

En la primera clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS, por sus siglas en inglés) esta situación no fue incluida, hasta que Silberstein y Lipton<sup>7,8</sup> propusieron, en 1994 y 1996, una revisión, creando el término de "cefalea crónica diaria" y haciendo un distingo si era con abuso de medicación o sin ella.

El concepto de migraña transformada correspondía a una cefalea que surgía a partir de una migraña, es decir que este diagnóstico quedaba reservado para los pacientes capaces de recordar cómo había aparecido su cefalea.

Silberstein y Lipton modificaron el criterio de migraña transformada incluyendo las siguientes observaciones: tener un antecedente de migraña según la definición de la IHS; haber presentado esta situación a lo largo de tres meses; tener una cefalea que, con excepción de la duración, llenara los criterios de la IHS sobre migraña.

El hecho clínico más importante es que el paciente presenta un antecedente de aumento en la frecuencia y de disminución en la gravedad del dolor durante, por lo menos, 3 meses.

En 1995, Manzoni<sup>9</sup> introdujo el término "migraña crónica" para describir a un grupo de pacientes migrañosos, sin los típicos intervalos libres de síntomas entre las crisis. En 2004 se publicó la segunda clasificación de la IHS (ICHD-2)<sup>10</sup> y entonces se reconoció a esta categoría de pacientes con cefalea diaria o casi diaria con episodios migrañosos y se aceptó oficialmente el nombre de migraña crónica. En esta clasificación de 2004, los criterios de migraña crónica especificaban que la cefalea migrañosa ocurriera por lo menos 15 días de cada mes, desde al menos 3 meses, sin que hubiera abuso de fármacos; en caso que lo hubiere, se debía esperar hasta que estos fármacos fueran suprimidos y verificar si el paciente había mejorado. Esta entidad así descrita, migraña crónica, rápidamente recibió críticas por ser inadecuada, ya que muy pocos pacientes podían englobarse en esta categoría porque sólo incluía a individuos sin aura, por 15 o más días por mes, sin consumir medicación, aún en la crisis aguda.

Estos criterios no ayudaron a tratar a los pacientes afectados de cefaleas diarias; además, en 2006 el comité de clasificación de la IHS propuso revisar la versión de migraña crónica (ICHD-2R)<sup>11</sup> y recomendó incluir en la categoría de migraña crónica a los pacientes que sufrían 15 o más cefaleas por mes, con 8 o más días de síntomas migrañosos, por lo menos desde hacía 3 meses, y que anteriormente se hubieran producido por lo menos 5 o más crisis migrañosas.

En la práctica, los pacientes no pueden determinar si tratan su cefalea con triptán o con ergotamina, o si su cefalea se tornó una migraña. Asimismo, si un paciente ingirió un antiinflamatorio no esteroide (AINE) y se alivió, ¿en este caso no era migraña? Esto quiere decir que el criterio establecido requería que el paciente tuviese acceso a triptán o ergotamina. Como no toda las personas tienen acceso a cuidados médicos, estas pautas no eran practicables operativamente para hacer el diagnóstico de migraña crónica. También este criterio hacía necesario que el paciente no estuviese consumiendo fármacos en exceso lo cual lo pondría dentro del grupo de "cefalea por abuso de fármacos"; esta entidad requiere que el paciente sufra cefaleas 15 o más días por mes, con un consumo regular de fármacos desde más de 3 meses atrás y con una cefalea que aparece o empeora desde que consume esos fármacos. Existe una potencial superposición entre migraña crónica y cefalea por abuso de fármacos y los expertos continúan debatiendo si un paciente se puede incluir en migraña crónica a pesar del consumo de fármacos. Hay un desacuerdo entre los especialistas sobre si la cefalea crónica es el resultado del exceso de fármacos o si el hecho de padecer estas cefaleas conduce al consumo excesivo.

Es importante tener en cuenta lo publicado recientemente por Olesen<sup>12</sup>, quien afirma que los planes para efectuar una actualización de la clasificación de las cefaleas están en marcha y serán publicados en enero 2013. Se destaca que dichas modificaciones se incluirán en la nueva versión de la clasificación de las enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS sólo cambia su clasificación cada 20 años y en esta oportunidad está brindando a la IHS la inclusión de su nueva versión. Esta nueva actualización de la clasificación de las cefaleas se denominará ICHD-3 y se ha tratado tanto en Niza como en la reunión de la *American Headache Society* de 2011. Será finalmente armada en la reunión de invierno de 2012 y se dará a conocer en enero de 2013.

En lo que respecta a la migraña crónica, no habrá cambios en su definición pero será incorporada al cuerpo principal de la publicación ya que hasta ahora seguía en el apéndice.<sup>13</sup>

Mientras esperamos las conclusiones de la nueva clasificación, creo que lo más práctico, sería aceptar que estos pacientes tienen cefalea más de la mitad del tiempo, presentan antecedente de migraña y, entre esas cefaleas diarias o casi diarias, se intercalan episodios de crisis típicas de migraña sin aura.

Manack<sup>14</sup>, realizó en 2009 una excelente revisión sobre cómo fueron evolucionando los conceptos acerca de la migraña crónica. La migraña crónica es una cefalea de características migrañosas, que aparece en la vida del paciente desde más de 3 meses atrás y lo afecta por lo menos 15 días de cada mes, sin que haya abuso de fármacos, al menos en estos últimos meses. Para diagnosticarla se deberían tener en cuenta los siguientes parámetros: es similar a una migraña sin aura: unilateral, pulsátil, el dolor es de calidad moderada a grave y se agrava con la actividad física. Puede haber náuseas o vómitos, fotofobia o fonofobia. No hay otras alteraciones a las que pueda ser atribuida (deben hacerse exámenes complementarios para descartar otras causas).

Entre los pacientes afectados por migraña crónica hay una alta incidencia de antecedentes familiares de cefaleas. Algunos piensan que la evolución desde migrañas episódicas a migrañas crónicas se debería a que estas personas tienen un sistema nervioso más vulnerable a los factores precipitantes de la migraña, por lo que deberían controlarse los ataques desde el comienzo para evitar que se establezca una facilitación de la respuesta dolorosa. Otro mecanismo productor de esta cronicidad es el abuso de fármacos narcóticos, con cafeína o con ergotamina. Menos peligrosos son los AINE, el paracetamol, la aspirina y los triptanos.

### **Fisiopatogenia de la migraña crónica**

Las personas que sufren migraña crónica tienen un sistema nervioso más vulnerable a los factores precipitantes de la migraña. En última instancia, la causa permanece desconocida. Se han propuesto mecanismos que incluyen reacciones de los efectores por el exceso de fármacos, alteraciones genéticas cerebrales y de los sistemas moduladores del dolor, deficiencias o excesos del sistema neurotransmisor y ataques al sistema nervioso como estrés emocional o traumas fisiológicos o patológicos.

Quizás exista un componente genético que se pone en marcha por situaciones estresantes ambientales. Estos mecanismos involucran el *input* cortical al sistema propioceptivo del tallo cerebral.

Las cefaleas crónicas tienen indicadores bioestructurales, ya que se han encontrado alteraciones en la sustancia gris periacueductal.<sup>15</sup> También hay factores genéticos que influyen en que una cefalea episódica se torne progresivamente cefalea crónica diaria. Entre los eventos emocionales y el dolor físico hay una conexión neural dinámica y bidireccional; la percepción del dolor y la expectativa de sufrirlo está relacionada con la corteza cingulada anterior, el opérculo parietal y la ínsula.<sup>16</sup>

Borkum<sup>17</sup> relata que en las personas con dolor crónico se ha comprobado un incremento en la densidad de la sustancia gris de los ganglios basales, lo que parecería estar ligado a la remodelación de las vías del dolor, tanto a nivel sináptico como a nivel macroscópico.<sup>18</sup>

En los estudios efectuados a largo plazo que incluyen migraña y cefaleas de tensión, se encuentra una progresiva pérdida de la densidad de la sustancia gris en las estructuras cerebrales involucradas en registrar e inhibir los signos del dolor.<sup>19</sup>

Asimismo, la depresión mayor está fuertemente asociada con la migraña crónica y con el fracaso, a largo plazo, del tratamiento para la migraña.<sup>20</sup> El estrés es un importante factor de riesgo para la aparición y la propagación del dolor. Los eventos estresantes podrían convertir un dolor episódico en crónico.

En esta etiopatogenia del dolor frecuente, algunos investigadores le asignan un papel al glutamato y a los receptores del ácido N-metil D-aspartico (NMDA); el NMDA es un subtipo de receptor del glutamato; está presente en el núcleo caudado trigeminal y en otras estructuras involucradas en la noción del dolor, como el tálamo y la raíz del ganglio dorsal.<sup>21,22</sup>

El bloqueo del gran nervio occipital se cree que activa el control inhibitorio de irrupción de noxas difusas<sup>23</sup>, mientras que la estimulación de dicho nervio activa la sustancia gris periacueductal y la zona dorsorrostral del puente. Este hecho fue comprobado mediante tomografía por emisión de positrones.<sup>24,25</sup>

En síntesis, los datos actuales sugieren la existencia de muchos objetivos que están involucrados en la aparición de la sensibilización central y periférica. Aunque es poco creíble que los objetivos tales como los receptores 5-HT<sub>2</sub> o la proteína quinasa A cederán a las drogas útiles en el contexto de la terapéutica del dolor (debido a su amplia distribución en el cuerpo), la distribución de moléculas muy específicas, como los canales SNS o los receptores purinérgicos P 2X<sub>3</sub>, los convierte en candidatos promisorios para el desarrollo de drogas antimigrañosas.

### Diagnóstico

La mayoría de las migrañas crónicas comienzan como una migraña sin aura, de presentación esporádica, es decir poco frecuente, hasta que la cronicidad surge como una complicación de esta migraña episódica. El exceso de medicación suele registrarse como antecedente. Lo más frecuente es que sean pacientes que han sufrido migrañas episódicas desde los 20 o 30 años de edad, y después de 5 a 10 años la frecuencia se incrementa paulatinamente hasta llegar a una cefalea diaria o casi diaria de intensidad mediana a moderada, que puede abarcar la cara y el cuello y acompañarse de episodios de migraña aguda. Estos pacientes suelen tener antecedentes familiares de depresión, ansiedad o alcoholismo. Los individuos afectados, generalmente tienen una variedad de situaciones comórbidas: depresión, pánico, trastorno bipolar, trastornos obsesivo-compulsivos, síndrome de vejiga hiperactiva, trastornos del sueño o posible fibromialgia. El 80% consume fármacos en exceso y esto produce, en forma secundaria, gastritis o insuficiencia renal (relacionada con AINE) o enfermedad fibrótica (relacionada con derivados ergotámicos).

### Observaciones para tener en cuenta antes de diagnosticar migraña crónica

La historia clínica y los exámenes físico y neurológico no hacen presumir otras alteraciones (listadas en los grupos 5 a 12 de la clasificación de la IHS) y, en caso de que surgiese la presunción de una alteración de otro tipo, debe ser descartada por medio de los exámenes apropiados.

Cuando hay exceso de medicación, no queda claro si los pacientes que han suspendido el consumo de fármacos dos meses atrás y continúan con cefaleas frecuentes pueden encasillarse en migraña crónica. Este es un motivo de controversia para los expertos en cuanto a la clasificación.

Se efectúa el diagnóstico de migraña crónica en todo paciente que desde hace más de 3 meses sufre cefaleas más de 15 días por mes, la mayor parte de las cuales tienen síntomas migrañosos. Es frecuente que estos individuos refieran que sufren cefaleas casi todos los días desde hace años, y que de cada mes, sólo 3 o 5 sean del tipo migrañoso, sin aura, mientras que el resto son cefaleas fastidiosas, pero no tan graves como cuando presentaban sólo migrañas.

Deben excluirse causas orgánicas tales como alteraciones intracraneales, cervicales, dentarias, infecciosas, metabólicas, endocrinas, tóxicas o de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR). Con las neuroimágenes se pueden descartar trombosis venosas cerebrales, malformación de Arnold-Chiari o meningiomas.

### Comorbilidades

Es importante tener en cuenta las otras situaciones que suelen acompañar a una cefalea crónica. Según Baskin y col.<sup>26</sup> hay numerosos estudios clínicos y epidemiológicos que

han confirmado un elevado riesgo de alteraciones del ánimo y de la ansiedad en migrañosos y en personas que sufren cefaleas crónicas diarias. Los estudios que relacionan a la migraña con la depresión mayor demuestran que los migrañosos son mucho más propensos a sufrir depresión que el resto de las personas.<sup>27</sup> Las alteraciones bipolares se presentan tres veces más en migrañosos, especialmente en los que padecen migraña con aura.<sup>28</sup> También está demostrado que las personas con migraña, con depresión o sin ella, tienen un riesgo mucho mayor de intentos de suicidios que los que no tienen antecedente de migraña.<sup>29</sup>

Los migrañosos sufren 3 a 10 veces más que la población general alteraciones de pánico, especialmente si tienen migraña con aura.<sup>30</sup>

A menudo comienza la ansiedad primero y luego la migraña, y en estos casos se incrementa el riesgo de que aparezca un cuadro depresivo. Radat y col.<sup>31</sup> afirman que niveles altos de ansiedad y depresión se asocian con cefalea crónica diaria más que con la migraña.

### Tratamiento de la migraña crónica

La estrategia para tratar la migraña crónica puede sintetizarse de la siguiente manera:

- Reducción del consumo de analgésicos.
- Terapia no farmacológica (reducir el *input* cortical supratentorial que agrava el proceso nociceptivo): ejercicios, ordenar los hábitos de comida y de sueño, bioalimentación (*biofeedback*), psicoterapia, abordaje del estrés.
- Farmacoterapia para el dolor diario o las crisis migrañosas agudas (triptanos).
- Tratar la comorbilidad psiquiátrica o los trastornos de la conducta.
- Implementar farmacoterapia para la cefalea de rebote (antidepresivos, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, drogas antiepilépticas, metisergida, etc.).
- Desde noviembre de 2010 se aprobó la utilización de botox para tratar la migraña crónica, aunque se debe ser cauto con las expectativas ya que la experiencia es aún limitada.

Esta descripción tan sintética nos debería orientar hacia un trabajo exigente en el cual es imprescindible la interacción del paciente con el médico y el seguimiento muy frecuente; esto implica que el médico tratante, o alguien de su equipo, esté siempre disponible para apoyar al paciente que, al menos al comienzo, necesitará de un apoyo constante. Es de suma importancia organizar la actividad diaria de estos pacientes: dormir y despertar a la misma hora; comer a las mismas horas: desayuno, almuerzo, merienda y cena; evitar alimentos y bebidas que el paciente describa como favorecedores de la cefalea (alcohol, café, te, mate, chocolate, bebidas cola); beber mucha agua, por lo menos 2 litros diarios; realizar alguna actividad física a horas y días fijos; tratar de controlar el estrés, y evitar situaciones de conflicto al finalizar su día para favorecer un buen descanso nocturno. Otro tema importante es el uso de fármacos; hay que ser muy cuidadoso con la prescripción de estos productos para que los pacientes no abusen de ellos y tener en cuenta que la indicación es diferente para cada individuo teniendo en cuenta las probables comorbilidades, como depresión, ansiedad u otras situaciones que alteren su salud. Prestar atención a las interacciones en caso de que estos pacientes estén consumiendo otras sustancias por cualquier otro problema o por otras adicciones.

Los moduladores neuronales, es decir, aquellos fármacos que disminuyen la hiperexcitabilidad neuronal, similares a los utilizados en la epilepsia, están siendo empleados para prevenir las cefaleas desde hace ya más de 10 años. Entre estos, hay que recordar a los siguientes: divalproato, topiramato, lamotrigina y pregabalina; todos ellos tienen sus ventajas y sus efectos adversos, los cuales se debe evaluar antes de indicarlos.

**Topiramato.** El topiramato debería incorporarse en forma paulatina, comenzando con 25 mg hasta llegar a 100 mg diarios (en algunos casos se llega a 200 mg diarios), sin olvidar sus efectos adversos y la tolerancia que cada paciente pueda tener. Este fármaco suele provocar parestesias en dedos de manos y pies, disminuye el apetito y la atención, lo que podría ser un inconveniente según la actividad del paciente; también se han descrito alteraciones visuales, algunas graves, casos de pérdida brusca de la visión, que puede durar varios días después de la suspensión del topiramato. Natesh y col.<sup>32</sup> publicaron un caso de miopía aguda con cierre del ángulo y estrías maculares por ingesta de topiramato. Se trató de un hombre de 23 años medicado con 25 mg diarios de topiramato durante 5 días para prevenir la migraña y sufrió bruscamente visión borrosa en ambos ojos, que persistió durante 48 horas después de la suspensión del topiramato; se acompañó de incomodidad ocular y enrojecimiento.

Según Akbarian,<sup>33</sup> se trata de una reacción idiosincrásica al topiramato que provoca efusión ciliar con cierre del ángulo y miopía aguda, y estaría producida por la actividad del fármaco sobre la anhidrasa carbónica con intervención de las prostaglandinas, lo que causaría el derrame cilio coroidal. Sobre la fisiopatogenia de estas alteraciones oftalmológicas existen publicaciones de Spaccapelo y col.<sup>34</sup> y de Fraunfelder y col.<sup>35</sup>

El topiramato también interfiere en la acción de los anticonceptivos orales, sobre todo en mujeres jóvenes. Newman y col.<sup>36</sup> publicaron dos casos de anorgasmia reversible, producida por el uso de topiramato, en un caso con 60 mg diarios y en otro con 250 mg diarios. En ambas situaciones el efecto desapareció al suspender el uso del fármaco. Además, Holtkamp y col.<sup>37</sup> publicaron casos de disfunción eréctil en hombres tratados con topiramato.

**Divalproato.** El divalproato también ha sido utilizado en la migraña crónica, pero hay que tener en cuenta que, entre sus efectos colaterales, se ha descrito alteraciones del campo visual<sup>38</sup>

**Betabloqueantes.** Se han informado varios efectos colaterales en pacientes tratados con betabloqueantes, tricíclicos, antidepresivos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.<sup>39-41</sup>

Algunos autores han descrito beneficios utilizando asociaciones, como propranolol y topiramato o flunarizina y topiramato.

**Memantina.** Si bien se han publicado buenos resultados con el uso de memantina,<sup>42</sup> se debe implementar un tratamiento "a medida" para cada paciente.

**Toxina botulínica.** La toxina botulínica es una alternativa que, si bien se ha usado en otros países desde hace varios años, en Argentina ha sido aprobada recientemente por ANMAT para tratar la migraña crónica, y debería ser aplicada sólo por expertos. Debe ser considerada un tratamiento más en el arsenal terapéutico, ya que presenta limitaciones y efectos colaterales.

**Pregabalina.** La pregabalina es una alternativa para tener en cuenta ya que su actividad es de suma utilidad en dolores de diversa índole. En los últimos años, se ha considerado que las drogas antiepilépticas eran una buena estrategia para prevenir formas graves de cefaleas. Estos fármacos serían moduladores sobre algunos sitios moleculares cerebrales, especialmente en los canales iónicos de sodio y de calcio, y también sobre el ácido gamma aminobutírico y sobre los receptores de los neurotransmisores del glutamato.<sup>43,44</sup> La acción de estas drogas antiepilépticas está apoyada por el estado hiperglutamatérgico, confirmado por altos niveles de glutamato en el LCR en los individuos con migraña crónica, y esto no se encuentra en controles normales.<sup>45</sup> La pregabalina desempeña un papel importante en el proceso de hipersensibilización y tiene propiedades que disminuyen la hiperalgesia y la alodinia.<sup>46,47</sup> En presencia de inflamación periférica, la pregabalina modula la liberación de sustancia P y del péptido

relacionado con el gen de la calcitonina, responsables de la hiperalgesia debida a la activación de la transmisión nociceptiva del sistema trigémino-vascular y de la inducción de la permeabilidad vascular.<sup>48</sup> La experiencia con pregabalina demuestra que es útil en el abordaje de pacientes difíciles, con cefaleas crónicas, ya que ayuda a disminuir la ingesta de analgésicos, mejora el desempeño social y en el trabajo, y mejora también la calidad de vida de los pacientes. Calandre y col.<sup>49</sup> trataron con pregabalina durante 12 semanas a 24 mujeres y 6 hombres afectados de migraña crónica, comenzando con 75 mg y ajustando la dosis según la tolerancia y la respuesta alcanzada. Obtuvieron buenos resultados al disminuir la intensidad y la frecuencia de las cefaleas. Los efectos adversos observados fueron mareos leves (40%), somnolencia (29%), dificultad para concentrarse (16.7%) constipación y fatiga (13%). Estos autores concluyen recomendando el uso de pregabalina para las migrañas crónicas.

El efecto de la pregabalina es rápido y persistente, el número de días con cefaleas se reduce significativamente. Por todas esas propiedades, la pregabalina es una alternativa para el tratamiento de las cefaleas crónicas por abuso de fármacos.

Rizzato y col.<sup>50</sup> efectuaron un estudio muy interesante en el que trataron a 100 pacientes que sufrían cefaleas crónicas por abuso de fármacos con 150 mg de pregabalina o 100 mg de topiramato; 46 individuos recibieron pregabalina y pasaron de sufrir cefaleas por más de 15 días por mes a sufrirlas 4.8 días por mes. Cuarenta y dos recibieron topiramato y pasaron de presentar cefaleas por más de 15 días por mes a 3.7 días. Concluyeron que la pregabalina tiene resultados similares, eficaces y bien tolerados, por lo que representa una nueva opción para tratar esta afección ya que carece de algunos efectos adversos serios del topiramato. En el estudio se utilizó la siguiente estrategia: se comenzó con 25 mg de pregabalina dos veces por día y se fue incrementando semanalmente con 50 mg hasta llegar a 150 mg diarios, divididos en 2 dosis; se mantuvo el tratamiento por 60 días y se analizaron los resultados que, evidentemente, fueron satisfactorios.

La pregabalina podría ser eficaz para el tratamiento preventivo de la migraña, ya que su modo de acción incluye fenómenos de sensibilización central y periférica.<sup>51</sup>

El mecanismo de acción de la pregabalina sería adecuado para tratar la migraña ya que en su fisiopatología se involucra la actividad glutamatérgica.

**Tratamientos quirúrgicos.** Se están implementando algunas estrategias para controlar estos dolores por medio de cirugía,<sup>52-54</sup> como la estimulación del nervio occipital en las migrañas, la estimulación cerebral profunda o del nervio occipital en las cefaleas en racimo, o el cierre del foramen oval persistente en las migrañas. Es por esto que, en forma muy similar a lo establecido en las epilepsias refractarias, es conveniente delinear objetivamente cuando se ha fracasado en el abordaje farmacológico y si es sensato pensar en un método quirúrgico.

### Crisis agudas

Los pacientes con migraña crónica, en algunas oportunidades sufren crisis de dolor grave, similares a las crisis esporádicas de migraña y, en estos casos, es conveniente tratar dichos episodios con triptanos (sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán, etc.)

### Epílogo

Creemos que en el tratamiento de la migraña crónica aún hay un camino que recorrer y experimentar con el firme deseo de obtener alivio para el paciente.

El Gabinete de Cefaleas de la División Neurología del Hospital Municipal José María Ramos Mejía fue organizado en 1970. En estas 4 décadas transcurridas, han sido atendidas



miles de personas y han recibido la formación en esta subespecialidad decenas de facultativos. Es por ello que consideramos que la experiencia acumulada por los autores de este trabajo es importante, lo que nos permite afirmar que un paciente con cefalea crónica es un desafío para el médico a cargo. Esto implica hacer uso al máximo del arte de curar, ya que va a exigir escuchar y examinar con atención al enfermo, efectuar los estudios complementarios adecuados, elaborar

un diagnóstico de certeza e indicar el tratamiento que lleve alivio a esta dolencia. Las cefaleas casi siempre se presentarán acompañadas de alguna comorbilidad, como alteraciones del ánimo (ansiedad, depresión, o ambas simultáneamente), y que necesariamente deben ser también tratadas para conseguir el resultado buscado.

Esperamos que esta publicación sea de utilidad a los colegas que transitan el arduo camino de la medicina asistencial.

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

**Cómo citar este artículo:** Saravia B. Cefaleas crónicas: patogenia, clínica y tratamiento. *Salud i Ciencia* 18(8):741-5, Mar 2012.

**How to cite this article:** Saravia B. Chronic headaches: pathogenesis, clinical features and treatment. *Salud i Ciencia* 18(8):741-5, Mar 2012.

*La autora no manifiesta conflictos de interés.*

## Bibliografía

- Castillo J, Munoz P, Guitera V, et al. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 39:190-196, 1999.
- Scher AI, Stewart WF, Liberman J, et al. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 38:497-506, 1998.
- Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headache: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 47:871-875, 1996.
- Mathew NT. Transformed migraine. *Cephalalgia* 13(Suppl. 12):78-83, 1993.
- Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: Analysis of factors. *Headache* 22:66-68, 1982.
- Mathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache* 27:102-106, 1987.
- Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches: Proposed revisions to the IHS criteria. *Headache* 34:1-7, 1994.
- Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches: Field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 47:871-875, 1996.
- Manzoni GC, Granilla F, Sandrini G, Cavallini A, Zanferrari C, Nappi G. Classification of chronic daily headache by International Headache Society criteria: Limits of new proposal. *Cephalalgia* 15:37-43, 1995.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 24:1-160, 2004.
- Olesen J. International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> ed. (ICHD-2): Current status and future revisions. *Cephalalgia* 26:1409-1410, 2006.
- Olesen J. New plans for headache classification: ICHD-3. *Cephalalgia* 31:4, 2011.
- Olesen J, Bousser M-G, Diener H-C, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia* 26:742-746, 2006.
- Manack A, Turkel C, Silberstein S. The Evolution of Chronic Migraine: Classification and Nomenclature. *Headache* 49:1206-1213, 2009.
- Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of the illness? *Headache* 42:629-637, 2001.
- Welch KMA, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of the illness? *Headache* 42:629-637, 2001.
- Borkum JM. Chronic Headaches and the Neurobiology of Somatization. *Curr Pain. Headache Rep* 14:55-61, 2010.
- Schweinhart P, Kuchinad A, Pukall CF, Bushnell MC. Increased gray matter density in young women with chronic vulvar pain. *Pain* 140:411-419, 2008.
- Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Gänßbauer S, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain* 125:89-97, 2006.
- Bigal ME, Lipton RB. What predicts the change from episodic to chronic migraine? *Curr Opin Neurol* 22:269-276, 2009.
- Vikelis M, Mitsikostas DD. The role of glutamate and its receptors in migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 6:251-257, 2007.
- Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 47:170-180, 2007.
- Young WB, Mateos V, Ashkenazi A. Occipital nerve block rapidly eliminates allodynia far from the site of headache: a case report. *Cephalalgia* 24:906-907, 2004.
- Matharu MS, Bartsch T, Ward N, et al. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain* 127:220-230, 2004.
- Goadsby PJ, Bartsch T, Dodick DW. Occipital nerve stimulation for headache: mechanisms and efficacy. *Headache* 48:313-318, 2008.
- Baskin SM, Lipchik GL, Smitherman TA. Mood and Anxiety Disorders in Chronic Headache. *Headache* 46(Suppl 3):S76-S87, 2006.
- Lipchik GL, Penzien DB. Psychiatric comorbidities in patients with headache. *Semin Pain Med* 2:93-105, 2004.
- Lipchik GL, Penzien DB. Psychiatric comorbidities in patients with headache. *Semin Pain Med* 2:93-105, 2004.
- Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 47:849-853, 1990.
- Lake AE, Rains JC, Penziens DB, Lipchik GL. Headache and psychiatric comorbidity: Historical context, clinical implications, and research relevance. *Headache* 45:493-506, 2005.
- Radat F, Swendsen J. Psychiatric comorbidity in migraine: A review. *Cephalalgia* 25:165-178, 2004.
- Natesh S, Rajashekara SK, Rao ASD, Shetty B. Topiramate-induced acute closure with acute myopia, macular striae. *Oman J Ophthalmol* 3(1): 26-28, 2010.
- Akbarian MA, Mehrpour M. A Case report on toriramide induced myopia. *Ir J Pharma and Therap* 3:66-7, 2004.
- Spaccapelo L, Leschiutta S, Aurea C, Ferrari A. Topiramate-associated acute glaucoma in a migraine patient receiving concomitant citalopram therapy: A case-report. *Cases J* 2:87, 2009. [PMCID: PMC2637258] [PubMed: 19171058].
- Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 111:109-11, 2004. [PubMed: 14711721].
- Newman LC, Broner SW, Lay CL. Reversible anorgasmia with topiramate therapy for migraine. *Neurology* 65:1333-1334, 2005.
- Holtkamp M, Weissinger F, Meierkord H. Erectile dysfunction with topiramate. *Epilepsia* 46:166-167, 2005.
- Tilz C, Wang-Tilz Y, Jünemann A, Stefan H, Michelson G. Visual field defect during therapy with valproic-acid. *Eur J Neurol* 14:929-32, 2007.
- Olerud B, Gustavasson CL. Nadolol and propranolol in migraine management. *Headache* 26:490-493, 1986.
- Stein DJ, Hollander E. Sexual dysfunction associated with the drug treatment of psychiatric disorders: incidence and treatment. *CNS Drugs* 2:78-86, 1994.
- Silberstein SD. Preventive headache treatment. *Cephalalgia* 17:67-72, 1997.
- Vargas BB. Chronic Migraine: Current Pathophysiologic Concepts as Targets for Treatment. *Current Pain and Headache Reports* 13:64-66, 2009.
- Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 22:27-47, 2008.
- Ashkenazi A, Benlifer A, Korenblit J, et al. Zonisamide for migraine prophylaxis in refractory patients. *Cephalalgia* 26:1199-1202, 2006.
- Peres MF, Zukerman E, Senne Soares CA, et al. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. *Cephalalgia* 24:735-739, 2004.
- Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion alpha-2 delta calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve injured rats. *J Neurosci* 21:1868-1875, 2001.
- Wang H, Bolognese J, Calder N, et al. Effect of morphine and pregabalin compared with diphenhydramine hydrochloride and placebo on hyperalgesia and allodynia induced by intradermal capsaicin in healthy male subjects. *J Pain* 9(12):1088-1095, 2008.
- Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 15:133-141, 2003.
- Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, et al. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 33:35-39, 2009.
- Rizzato B, Leone G, Misaggi G, Zivi I, Diomedes M. Efficacy and Tolerability of Pregabalin Versus Topiramate in the Prophylaxis of Chronic Daily Headache With Analgesic Overuse: An Open-Label Prospective Study. *Clin Neuropharm* 34: 74-78, 2011.
- Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 89:107-110, 2001.
- Goadsby PJ, Dodick D, Mitsias P, Khan K, Khan A, Brewer AR et al. ONSTIM: occipital nerve stimulation for the treatment of chronic migraine. *Eur J Neurol* 12 (Suppl. 2):198, 2005.
- Franzini A, Ferrolli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches. The first reported series. *Neurosurgery* 52:1095-101, 2003.
- Dodick DW, Trentman T, Zimmerman R, Eross EJ. Occipital nerve stimulation for intractable chronic primary headache disorders. *Cephalalgia* 23:701,

# Hipertensión pulmonar en el lupus eritematoso sistémico

## *Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus*



**Luis Manuel Amezcua-Guerra**

Dr., Investigador en Ciencias Médicas, titular nivel "D" Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

### Abstract

*Pulmonary hypertension (PH) is a severe form of cardiopulmonary complication that occasionally occurs in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Symptoms are nonspecific and in-depth clinical suspicion besides advanced imaging studies are needed to confirm the diagnosis. Several potential causes of PH are found in SLE patients including thromboembolism and interstitial lung disease, as well as a type of PH indistinguishable from that found in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Several auto-antibodies have been associated with the presence of PH in SLE, highlighting anti-Sm and anti-La/SSB specificities and those related with the antiphospholipid syndrome. In Latin American (México) patients, PH is a late manifestation of SLE and it is correlated with active renal involvement, disease activity index and serum C-reactive protein concentration. Treatment includes standard PH treatment besides corticosteroids, conventional and novel immunosuppressive agents, prostaglandins as well as phosphodiesterase and endothelin-1 inhibitors. Early identification and establishment of therapy may modify the natural history of this life-threatening complication of SLE.*

**Key words:** pulmonary hypertension, systemic lupus erythematosus, C-reactive protein

### Resumen

La hipertensión pulmonar (HP) es una forma grave de complicación cardiopulmonar que se presenta ocasionalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Los síntomas son inespecíficos y se requiere un alto grado de presunción clínica además de estudios avanzados de imágenes para confirmar el diagnóstico. Hay varias causas potenciales de HP en el LES incluyendo tromboembolismo y enfermedad intersticial pulmonar, además de un tipo de HP indistinguible del encontrado en la HP pulmonar idiopática. Existen diferentes anticuerpos asociados con la presencia de HP en el LES; se destacan los relacionados con el síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, los anti-Sm y los anti-La/SSB. En pacientes iberoamericanos (México), la HP es una manifestación tardía del LES y correlaciona directamente con la enfermedad renal activa, el grado de actividad global y la concentración de proteína C-reactiva en suero. En adición al tratamiento estándar de la HP, el tratamiento de estos pacientes incluye el uso de glucocorticoides, inmunosupresores convencionales y noveles, prostaciclina y los inhibidores de fosfodiesterasas y de endotelina-1. La identificación temprana y la instauración de un tratamiento eficaz pueden modificar la historia natural de esta complicación que constituye una amenaza para la vida.

**Palabras clave:** hipertensión pulmonar, lupus eritematoso sistémico, proteína C-reactiva

### Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación cardiopulmonar que tiene lugar en diferentes enfermedades autoinmunitarias, con devastadoras consecuencias para la calidad de vida y la supervivencia. Aunque el lupus eritematoso sistémico (LES) es la segunda enfermedad reumática en frecuencia que se asocia con HP, la mayor parte de la información asequible proviene de pequeñas series de casos o informes individuales de pacientes de origen étnico caucásico o mediterráneo. Esto sugiere que parte de la información disponible no es aplicable a poblaciones de Iberoamérica.

Este manuscrito tiene como objetivo realizar una actualización de conceptos sobre la HP, con inclusión de los principales datos disponibles en LES; además, se incluye información original obtenida de una cohorte de pacientes latinoamericanos (México).

### Definición

La HP es el incremento en la presión media de la arteria pulmonar  $\geq 25$  mm Hg, medida por cateterismo cardíaco en reposo. Este valor surge como un umbral arbitrario que ha sido utilizado para incluir pacientes en la mayoría de los ensayos clínicos controlados y en los registros de pacientes.<sup>1-3</sup> En individuos sanos, la presión media de la arteria pulmonar en reposo es de  $14 \pm 3$  mm Hg, con un límite superior de normalidad de aproximadamente 20 mm Hg, mientras que el signifi-

cado fisiológico de los valores intermedios (21-24 mm Hg) no está esclarecido.<sup>4</sup> Actualmente no existe consenso sobre la definición de HP durante el ejercicio, por lo que no se recomienda el uso de este criterio como parámetro de clasificación.

A diferencia, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una condición clínica caracterizada por la presencia de HP de origen precapilar, en ausencia de otras causas de HP precapilar como enfermedad pulmonar primaria o tromboembolismo crónico (Tabla 1). El término HAP incluye diferentes entidades clínicas que comparten similitud en el cuadro clínico y en los cambios histopatológicos de la microcirculación pulmonar.

### Clasificación

Actualmente, se ha intentado clasificar diferentes condiciones clínicas que cursan con HP en cinco grupos, de acuerdo con sus características patogénicas, histopatológicas y terapéuticas. Esta clasificación (Tabla 1) fue elaborada y revisada bajo el auspicio de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón.<sup>5</sup>

Como puede ser intuido, las enfermedades autoinmunitarias cursan con HP por diferentes mecanismos patogénicos, por lo que su clasificación dependerá de cuál fue el evento patogénico primario que originó la elevación de la presión de la arteria pulmonar. Así, algunos pacientes con LES presentarán una forma de HAP indistinguible de la idiopática (grupo

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 13/12/2011 - Aprobación: 29/12/2011  
Primera edición, www.siicsalud.com: 12/3/2012  
Segunda edición, ampliada y corregida:  
9/4/2012

Enviar correspondencia a: Luis Manuel Amezcua-Guerra, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, 14080, Ciudad de México, México  
lamezcua@gmail.com



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

1); otros tendrán daño por afección valvular cardíaca, como endocarditis de Libman-Sacks o valvulitis (grupo 2), y algunos más tendrán daño alveolar por capilaritis autoinmunitaria o enfermedad intersticial pulmonar (grupo 3). Además, más del 10% de los pacientes con LES cursan con síndrome por antifosfolípido (SAF) asociado, por lo que están en riesgo de presentar HP relacionada con fenómenos tromboembólicos de repetición (grupo 4).<sup>6</sup>

Entre las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, la esclerosis sistémica es la causa más común de HAP seguida del LES.<sup>7</sup> La prevalencia de HAP en pacientes con LES varía ampliamente según las diferentes cohortes, se ha informado entre 0.5% y 14%.<sup>8</sup> Un estudio en China estimó, mediante ecografía, que el 11% de 84 pacientes tenían elevada la presión de la arteria pulmonar;<sup>9</sup> mientras, en una cohorte canadiense, se observó que el 14% de los pacientes tenían anomalías de la presión pulmonar por ecocardiografía.<sup>10</sup> Posiblemente la frecuencia de HAP en el LES ha sido sobrestimada, ya que la mayor parte de los estudios disponibles no tienen confirmación mediante cateterismo del corazón derecho y la ecocardiografía puede arrojar muchos falsos positivos.<sup>11</sup> Como ejemplo, cuando sólo se utiliza la ecocardiografía como método de escrutinio, la frecuencia de HAP en la esclerosis sistémica llega a ser del 25%, en comparación con el 8% al 15% cuando ésta es confirmada mediante cateterismo.<sup>12</sup>

## Clínica

Los síntomas de HP en el LES son inespecíficos e incluyen disnea, fatiga, debilidad, angina y síncope. Estos se presentan típicamente con la actividad física, aunque en casos avanzados se pueden observar durante el reposo. En la auscultación cardíaca se escucha un componente pulmonar acentuado del segundo ruido, soplos pansistólicos de insuficiencia tricuspídea y soplos diastólicos de insuficiencia pulmonar. Al examen físico se puede encontrar ingurgitación yugular, hepatomegalia, edemas periféricos y ascitis.<sup>13</sup> Frecuentemente la anamnesis provee datos sobre la posible causa de la HP. Así, la presencia de telangiectasias, úlceras digitales, fenómeno de Raynaud, eritema malar, fotosensibilidad, úlceras en las mucosas o esclerodactilia sugieren la presencia de una enfermedad autoinmunitaria como la esclerosis sistémica y, con menor frecuencia, LES.

La HP asociada con LES es más frecuente en individuos de raza negra que en caucásicos y se presenta como una manifestación tardía de la enfermedad. Algunas manifestaciones clínicas del LES han sido vinculadas con la presencia de HP, aunque no de forma congruente entre estudios. En particular, destacan el fenómeno de Raynaud, las manifestaciones del sistema nervioso periférico y las neuropsiquiátricas, la serositis (especialmente la pericarditis) y el compromiso renal.<sup>8,14,15</sup> En nuestra cohorte de sustrato étnico mestizo (Tabla 2), la HAP se presentó como una manifestación tardía del LES que se asocia de manera directa con daño renal (*odds ratio* [OR] 2.4, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.5-19.6) y de manera inversa con artritis (OR 0.18; IC 95%: 0.03-0.97). En efecto, la presión de la arteria pulmonar correlaciona directamente (Figura 1) con los años de evolución del LES (coeficiente rho de Spearman = 0.31), con la concentración de proteínas en orina de 24 horas (rho = 0.53), y con el grado de actividad del LES (rho = 0.43).

## Laboratorio

En adición a las pruebas de laboratorio usadas para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HP, la búsqueda de anticuerpos es crucial en el estudio de estos pacientes, especialmente aquellos con HAP (grupo 1). Los anticuerpos antinucleares se encuentran positivos en un 40% de pacientes con HAP idiopática, habitualmente en títulos bajos (dilución 1:80 a 1:160), a diferencia de prácticamente todos

**Tabla 1.** Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar.

<b>1. Hipertensión arterial pulmonar</b>
1.1. Idiopática
1.2. Hereditaria
1.2.1. BMPR2, receptor 2 de la proteína morfogenética de hueso
1.2.2. ALK-1, quinasa del receptor de activina 1, endoglina
1.2.3. Defecto primario desconocido
1.3. Inducida por fármacos, drogas y toxinas
1.4. Asociada con
1.4.1. Enfermedades del tejido conjuntivo
1.4.2. Infección por VIH
1.4.3. Hipertensión portal
1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
1.4.5. Esquistosomiasis
1.4.6. Anemia hemolítica crónica
1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
<b>1° Enfermedad venooclusiva pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar, o ambas</b>
<b>2. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de corazón izquierdo</b>
2.1. Disfunción sistólica
2.2. Disfunción diastólica
2.3. Enfermedad valvular
<b>3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar, hipoxia, o a ambas</b>
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto, restrictivo y obstructivo
3.4. Trastornos respiratorios del sueño
3.5. Hipoventilación alveolar
3.6. Exposición crónica a grandes altitudes
3.7. Anormalidades del desarrollo
<b>4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</b>
<b>5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o desconocidos</b>
5.1. Padecimientos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
5.2. Padecimientos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
5.3. Padecimientos metabólicos: enfermedad por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, anomalías tiroideas
5.4. Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal terminal en diálisis

los pacientes con LES o con esclerosis sistémica que van a tener estos anticuerpos positivos en títulos medios a elevados.<sup>16</sup> En los pacientes con esclerosis sistémica de variedad limitada (CREST, por sus siglas en inglés [*Calcinosis, Raynaud phenomenon, Esophageal dysmotility, Sclerodactily, and Telangiectasia*]) se encuentran típicamente anticuerpos anticentrómero, y son los individuos con el mayor riesgo de presentar HAP indistinguible de la forma primaria o idiopática. Mientras, los pacientes con esclerosis sistémica de variedad difusa evolucionan con mayor frecuencia a HP asociada con enfermedad intersticial pulmonar y en ellos se encuentran anticuerpos antitopoisomerasa 1 (también llamados anti-Sc170), anti-ARN polimerasa III y anti-RNP U3. El SAF tiene lugar frecuentemente en asociación con otras enfermedades autoinmunitarias, especialmente LES. Así, la detección de estados trombofílicos autoinmunitarios es obligatoria; ésta debe incluir al menos la búsqueda de anticuerpos anticardiolipina y anti-β<sub>2</sub> glucoproteína 1 en isotipos IgG e IgM, así como el ensayo funcional para el anticoagulante lúpico.<sup>17</sup>

Sobre los anticuerpos característicos de LES (Tabla 2), un estudio que incluyó 93 pacientes franceses con LES se encontró que los individuos con HP presentaban con mayor frecuencia anticuerpos anti-Sm y anti-cardiolipinas,<sup>8</sup> mientras que los anticuerpos anti-La/SSB y el anticoagulante lúpico fueron los únicos anticuerpos asociados con HP en una cohorte de Birmingham, Inglaterra.<sup>15</sup> Recientemente, investigadores turcos describieron los anticuerpos antifosfolípidos como los únicos asociados con HP en su cohorte de pacientes con LES, aunque la frecuencia del SAF secundario fue similar entre los pacientes con HP y sin ella.<sup>14</sup> En nuestra cohorte, la

frecuencia de anticuerpos antinucleares, anti-ADN de doble cadena y contra antígenos nucleares fue similar entre los pacientes con HP y sin HP.

Hay algunos biomarcadores que han mostrado ser una herramienta no invasiva útil para la vigilancia de la disfunción del ventrículo derecho en pacientes con HP. La concentración en suero de ácido úrico es un marcador del metabolismo oxidativo alterado por la isquemia tisular. Los niveles elevados de ácido úrico han sido asociados con baja supervivencia en pacientes con HAP idiopática; sin embargo, una vez que se prescriben diuréticos o alopurinol se pierde la utilidad de los niveles de ácido úrico sérico para la vigilancia clínica.<sup>18</sup> En el LES, los niveles de ácido úrico sérico son similares entre los pacientes con HP y sin HP ( $6.2 \pm 2$  versus  $5.7 \pm 1.9$  mg/dl) de nuestra cohorte.

Los péptidos natriuréticos tanto auricular como cerebral inducen natriuresis y vasodilatación y son liberados desde el miocardio en respuesta a estrés de la pared, por lo que sus niveles reflejan la gravedad de la disfunción del ventrículo derecho. Los niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) son un marcador de mortalidad en pacientes con HAP asociada con esclerosis sistémica; más aun, la persistencia de niveles elevados después de tratamiento se vincula con mortalidad persistentemente incrementada.<sup>19</sup>

Los niveles elevados de troponinas cardíacas T e I son marcadores específicos de daño miocárdico e indicadores pronósticos en síndromes coronarios agudos y en embolismo pulmonar. En HAP y en HP secundaria a tromboembolismo pulmonar se ha observado que la troponina T cardíaca es un factor independiente de predicción de muerte a los 2 años de seguimiento.<sup>20</sup>

La endotelina-1 (ET-1) es un factor generado en el endotelio con gran capacidad para inducir vasoconstricción y proliferación endotelial, que se encuentra elevado en la HAP idiopática y en la HAP asociada con esclerosis sistémica y con LES. En esta última, la ET-1 está en estrecha asociación con la presencia de anticuerpos contra células endoteliales y complejos inmunitarios circulantes. Los niveles de ET-1 también se encuentran asociados con el fenómeno de Raynaud y se incrementan tras la exposición al frío.<sup>21</sup>

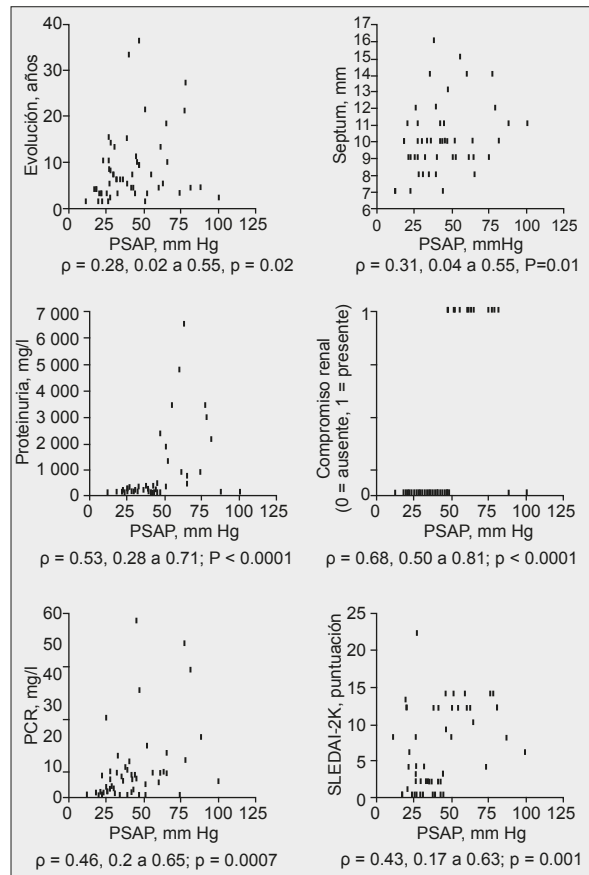
La proteína C-reactiva (PCR) de alta sensibilidad podría ser un marcador útil de HP en el LES (Figura 1). En nuestros pacientes con HAP, la concentración de PCR fue casi del doble de la observada en los individuos sin HP; más aun, se encontró una correlación directa entre la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y la PCR ( $\rho = 0.46$ ).

## Gabinete

La electrocardiografía provee datos sugestivos de HP al mostrar cambios de hipertrofia del ventrículo derecho, de dilatación auricular derecha y desviación del eje a la derecha. Las arritmias supraventriculares se encuentran en fases avanzadas, en particular aleteo y fibrilación auriculares, mientras que las arritmias ventriculares son raras. Desgraciadamente, la electrocardiografía muestra baja sensibilidad (55%) y especificidad (70%) para ser utilizada como una prueba de escritorio de HP.<sup>22</sup>

La radiografía del tórax muestra cambios inespecíficos, como dilatación de la arteria pulmonar con amputación de los vasos periféricos e hipertrofia de cavidades derechas, pero es particularmente útil para discriminar cambios asociados con la afección de base, como enfermedades pulmonares primarias, anomalías del corazón izquierdo u obstrucción tumoral. Las pruebas de funcionamiento pulmonar y los gases arteriales pueden aportar información útil acerca de la participación del parénquima pulmonar en la enfermedad de base.

Desde su advenimiento, la ecocardiografía ha sido el método de imagen no invasivo de elección para evaluar tanto



**Figura 1.** Análisis de correlación (coeficiente rho de Spearman, intervalos de confianza del 95%) entre los valores de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en mm Hg y la evolución del LES en años, el grosor del tabique interventricular en mm, la concentración de proteínas en orina de 24 horas en mg/l, la presencia o ausencia de compromiso renal, la concentración en suero de proteína C-reactiva (PCR, alta sensibilidad) en mg/l y la puntuación del índice de actividad SLEDAI-2K.

la anatomía como la función del corazón. Aunque la ecocardiografía sólo permite estimaciones de la presión de la arteria pulmonar, la facilidad en la implementación y alta accesibilidad de esta técnica así como su práctica inocua la han colocado como el estudio de imagen de primera elección en caso de presunción de HP.

Recientemente se han propuesto criterios arbitrarios para reforzar la fiabilidad de la ecocardiografía en la detección de HP. De acuerdo con este sistema, el diagnóstico de HP es improbable cuando se demuestra una velocidad de regurgitación tricuspídea  $\leq 2.8$  m/s<sup>-1</sup> y PSAP  $\leq 36$  mm Hg en ausencia de otras características sugestivas de HP; es posible cuando se encuentra una velocidad de regurgitación tricuspídea  $\leq 2.8$  m/s<sup>-1</sup> y PSAP  $\leq 36$  mm Hg en presencia de otras características ecocardiográficas sugestivas de HP, o cuando la velocidad de regurgitación tricuspídea está entre 2.9 y 3.4 m/s<sup>-1</sup> con PSAP de entre 37 y 50 mm Hg. Por último, el diagnóstico de HP es probable cuando la velocidad de regurgitación tricuspídea es  $> 3.4$  m/s<sup>-1</sup> en presencia de PSAP  $> 50$  mm Hg.<sup>5</sup>

En el LES, la elevación de la PSAP estimada mediante ecografía correlaciona con alteraciones estructurales hipertroóficas en el tabique interventricular (Figura 1,  $\rho = 0.31$ ). La ecografía también aporta información útil sobre las causas de la HP.

## Estudios de imágenes de mayor complejidad

El escaneo de ventilación/perfusión pulmonar es la prueba de elección para el escrutinio de individuos con sospecha de HP asociada con enfermedad tromboembólica de repetición, tal y como sucede en pacientes con LES y SAF. Un estudio

**Tabla 2.** Compilación de las características clínicas y serológicas en pacientes con LES, de acuerdo con la presencia de HP, mediante ecocardiografía. Se incluyen cuatro grandes cohortes publicadas en la última década, en adición a los datos obtenidos de 59 pacientes mexicanos con LES.

Variable	Reino Unido, 2009		Francia, 2010		México, 2011		Turquía, 2011	
	> 30 mm Hg (n = 12)	≤ 30 mm Hg (n = 271)	≥ 35 mm Hg (n = 12)	< 35 mm Hg (n = 81)	≥ 35 mm Hg (n = 30)	< 35 mm Hg (n = 29)	> 30 mm Hg (n = 10)	≤ 30 mm Hg (n = 97)
Sexo femenino	-	-	83	92	90	97	90	91
Duración del LES, media ± DE	-	-	14 ± 8*	9.5 8	10.3 ± 9*	5.7 ± 5	-	-
SLEDAI	-	-	-	-	8 (0-14)	4 (0-24)	-	-
SLICC/ACR, mediana (rango)	-	-	-	-	2 (0-12)	2 (0-6)	-	-
Neurológico	-	-	25	12	10	10	40*	7
Articular	-	-	50	57	7*	28	100	77
Renal	-	-	58	33	47*	14	80*	43
Mucocutáneo	-	-	25	48	37	28	70	58
Vasculitis	-	-	17	15	7	17	-	-
Serositis	-	-	58*	27	13	0	50*	14
Leucopenia/linfopenia	-	-	-	-	73	76	90	82
Anemia hemolítica	-	-	-	-	0	0	20	4
Trombocitopenia	-	-	-	-	3	17	60	28
Anticuerpos antinucleares +	100	83	-	-	87	86	90	93
Anti-ADN doble cadena +	58	41	-	-	50	55	80	77
Anti-Ro/SSA +	33	37	-	-	60	38	-	-
Anti-La/SSB +	50*	21	-	-	17	17	-	-
Anti-Sm +	8	11	42*	11	20	31	-	-
Anti-RNP +	25	25	-	-	47	41	-	-
Anti-cardiolipina +	42	23	75*	31	-	-	70*	27
Anti-β2 glucoproteína 1 +	-	-	0	12	-	-	-	-
Anticoagulante lúpico +	55*	16	30	11	-	-	20	3.6
Factor reumatoideo +	-	-	-	-	50	45	20	14
PCR en mg/l, media ± DE	-	-	-	-	12 ± 14*	7.1 ± 11	-	-

\*Valor de  $p < 0.05$  en la comparación de pacientes con LES de acuerdo con la presencia o ausencia de HP. En ningún estudio se realizó confirmación de la HP mediante cateterismo cardíaco.

de ventilación/perfusión pulmonar normal o de baja probabilidad excluye la posibilidad de HP por tromboembolismo crónico con una sensibilidad del 90% al 100% y una especificidad del 94% al 100%.<sup>23</sup> En la HAP el escaneo pulmonar habitualmente es normal, aunque se pueden observar pequeños defectos no segmentarios periféricos en la fase de perfusión.<sup>5</sup>

La tomografía computarizada de alta resolución ofrece imágenes detalladas del parénquima pulmonar (fibrosis pulmonar o enfisema) y de la existencia de linfadenopatías, líquido pleural y nódulos parenquimatosos. La angiografía contrastada y la tomografía helicoidal delimitan las obstrucciones vasculares por tromboembolismo y las irregularidades de la íntima vascular.

La resonancia magnética cardíaca permite evaluar de manera directa el tamaño, la morfología y la función del ventrículo derecho, y permite calcular parámetros hemodinámicos como el volumen/latido, el gasto cardíaco y la distensibilidad de la arteria pulmonar. El incremento basal en el volumen telediastólico del ventrículo derecho evaluado mediante resonancia magnética parece ser el marcador más apropiado de insuficiencia progresiva del ventrículo derecho durante el seguimiento a largo plazo.<sup>24</sup>

### Cateterismo

El cateterismo cardíaco derecho es el pilar en el diagnóstico de HP. Las variables habitualmente obtenidas por esta técnica de imagen incluyen la medición de la presión de la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), presión del ventrículo derecho, presión de la aurícula derecha, gasto cardíaco, saturación de oxígeno central y presión capilar pulmonar/presión de enclavamiento pulmonar. Con estos parámetros es posible estadificar el daño hemodinámico del corazón derecho así como identificar si la HP es de origen precapilar o poscapilar.

En pacientes con HAP (grupo 1) se debe evaluar la reactividad vascular de la circulación pulmonar para identificar aquellos individuos que pudieran beneficiarse de la terapia vasodilatadora con bloqueantes de los canales de calcio. La prueba de tolerancia vasodilatadora se realiza habitualmente mediante la infusión de adenosina o epoprostenol, o la inhalación de óxido nítrico. Si bien sólo un 10% de los pacientes con HAP mostrarán una respuesta de vasodilatación aguda, la mitad de ellos también mostrarán una respuesta sostenida al tratamiento a largo plazo con altas dosis de bloqueantes de los canales de calcio; más aun, estos son los únicos pacientes que pueden ser sometidos de manera segura a este tipo de terapia. No se recomienda realizar estudios de vasoreactividad en pacientes con HP de los grupos clínicos 2, 3, 4 y 5 (Tabla 1).

### Tratamiento

El tratamiento de la HAP asociada con el LES no está bien establecido por la falta de ensayos clínicos dirigidos a esta enfermedad; sin embargo, los esquemas de tratamiento son similares a los utilizados en la HAP idiopática, una vez que la enfermedad tromboembólica de repetición, la enfermedad intersticial pulmonar y otras causas de HP hayan sido razonablemente descartadas. También es recomendable realizar en estos pacientes un cateterismo derecho para evaluar la reactividad vascular de la circulación pulmonar ante adenosina u otro agente vasodilatador, además de confirmar y estadificar la HAP.

La anticoagulación oral ha mostrado mejorar la supervivencia en la HAP idiopática, aunque no hay pruebas de que esto suceda en pacientes con LES. El tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides, sea en monoterapia o en combinación con vasodilatadores, ha mostrado mejorar la clase funcional de pacientes con HAP y LES en el corto plazo.<sup>25</sup> El tratamiento con bloqueantes de los canales de calcio en dosis altas se puede ofrecer a pacientes con LES y HAP en

quienes se haya demostrado una respuesta vasodilatadora intensa, ya que su pronóstico parece ser mejor que en aquellos que no presentan respuesta vasodilatadora intensa.<sup>26</sup> En estos últimos se puede intentar el tratamiento con bloqueantes del receptor de ET-1, prostaciclina o inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 5. El uso de antagonistas de ET-1 (como el bosentan) y de prostaciclina (como el epoprostenol o el treprostinil), tanto en monoterapia como en combinación, ha mostrado mejorar de manera sostenida el estado funcional y hemodinámico de pacientes con HAP asociada con LES; más aun, posiblemente estos regímenes terapéuticos disminuyan la mortalidad en el largo plazo.<sup>27,28</sup> Sobre el uso de inhibidores de fosfodiesterasas (como el citrato de sildenafil), en un subanálisis anidado que incluyó 84 pacientes con HAP asociada con enfermedades autoinmunitarias (23% con LES), el sildenafil produjo mejora en la capacidad de ejercicio y en la clase funcional, aunque los parámetros hemodinámicos mejoraron únicamente con la dosis más baja probada en este estudio (20 mg, tres veces al día).<sup>29</sup>

Los pacientes con HAP asociada con LES y otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas pueden responder a inmunosupresores como la ciclofosfamida. Al menos dos estudios abiertos e independientes han demostrado que el uso de ciclofosfamida en monoterapia o en combinación con vasodilatadores mejora el estado funcional, la capacidad de marcha y el índice cardíaco, mientras que disminuye la PSAP en pacientes con LES y HAP, sobre todo en aquellos

con una enfermedad de base menos agresiva.<sup>30,31</sup> Hay un informe anecdótico que sugiere que el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, puede mejorar el estado funcional en pacientes con LES y HAP de reciente inicio.<sup>32</sup>

### Pronóstico

La presencia de HAP en el LES se asocia con peor pronóstico en comparación con la HAP idiopática. Un estudio coreano demostró que los pacientes con LES y HAP tienen una tasa de supervivencia a 3 años de 44.9% y a 5 años de 16.8%, mientras que para la HAP idiopática estas cifras son de 73.4% y 68.2%, respectivamente.<sup>33</sup> Aun así, los pacientes con HAP asociada con LES tienen mejores tasas de supervivencia que aquellos con HAP asociada con esclerosis sistémica. Datos del registro británico de HP muestran que la supervivencia a tres años de los pacientes con HAP y LES es del 75%, mientras que en los individuos con esclerosis sistémica es de sólo 47%.<sup>34</sup>

### Conclusiones

La HP es una causa relevante de discapacidad y mortalidad en pacientes con LES. Existen manifestaciones clínicas y biomarcadores asociados con la aparición de HP en el LES, aunque estos varían según el sustrato étnico y geográfico de cada población. El uso de glucocorticoides, inmunosupresores y vasodilatadores parece mejorar la supervivencia global de estos pacientes.

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

**Cómo citar este artículo:** Amezcua-Guerra LM. Hipertensión pulmonar en el lupus eritematoso sistémico. Salud i Ciencia 18(8):746-50, Mar 2012.

**How to cite this article:** Amezcua-Guerra LM. Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. Salud i Ciencia 18(8):746-50, Mar 2012.

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

### Bibliografía

- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM y col. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115:343-349, 1991.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A y col. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1023-1030, 2006.
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 30:104-109, 2007.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34:888-894, 2009.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M y col. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 34:1219-1263, 2009.
- Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it? *Lupus* 17:274-277, 2008.
- Mukerjee D, St George D, Coleiro B y col. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 62:1088-1093, 2003.
- Fois E, Le Guern V, Dupuy A, Humbert M, Mouthon L, Guillemin L. Noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure in systemic lupus erythematosus: retrospective analysis of 93 patients. *Clin Exp Rheumatol* 28:836-841, 2010.
- Shen JY, Chen SL, Wu YX y col. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 18:147-151, 1999.

- Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibañez D, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 13:506-509, 2004.
- Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA y col. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 167:735-740, 2003.
- Pope JE, Lee P, Baron M y col. Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 32:1273-1278, 2005.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM y col. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216-223, 1987.
- Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M y col. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int* 31:183-189, 2011.
- Prabu A, Patel K, Yee CS y col. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology (Oxford)* 48:1506-1511, 2009.
- Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 8:1307-1311, 1986.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T y col. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4:295-306, 2006.
- Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 117:19-24, 2000.

- Williams MH, Handler CE, Akram R y col. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TroBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 27:1485-1494, 2006.
- Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P y col. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 108:844-848, 2003.
- Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 54:361-365, 1995.
- Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G y col. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 153:127-132, 2007.
- Tunari N, Gibbs SJ, Win Z y col. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 48:680-684, 2007.
- Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 28:1187-1189, 2007.
- Kato M, Kataoka H, Odani T y col. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literature review. *Lupus* 20:1047-1056, 2011.
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:76-81, 1992.

# Epidemiología de los síndromes mielodisplásicos

## *Epidemiology of myelodysplastic syndromes*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

**Laura Kornblihtt**

Médica, Departamento de Hematología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



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

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)  
**SIIC: Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas. ¿Cuáles son las características comunes a todos ellos?**

LK: Los SMD representan un grupo de neoplasias mieloides heterogéneas, caracterizado por citopenias y alteraciones en las células hematopoyéticas de la sangre periférica y de la médula ósea (MO), como displasia y cambios megaloblásticos, producto de una diferenciación y maduración anormales y del aumento de apoptosis de las células precursoras (hematopoyesis ineficaz). Además, los pacientes tienen mayor riesgo de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA).

### Criterios mínimos diagnósticos para los SMD:

a) Prerrequisitos:

Citopenias persistentes por más de 6 meses.  
Descartar otras causas.

b) Criterios decisivos (uno o más):

Displasia > 10% en uno o más linajes, o sideroblastos en anillo > 15%.  
Aumento de blastos en extendidos de MO (5%-19%).  
Anormalidades cromosómicas típicas (citogenético convencional o FISH).

c) Co-criterios (en ausencia de b): se considera altamente presuntivo de SMD:

Anormalidades en citometría de flujo indicativas de clonalidad.

Alteraciones moleculares que indiquen clonalidad.

Alteraciones persistentes y pronunciadas en cultivos de progenitores mieloides.

**Se reconocen formas primarias y secundarias de SMD. ¿Existen diferencias en cuanto a la incidencia y el pronóstico?**

Los SMD pueden clasificarse como primarios o *de novo* (SMDp) según se identifique o no su etiología. En la mayoría de los casos no se conoce la causa (SMDp), a diferencia de los SMD secundarios (SMDs) en los que hay una exposición previa documentada como la quimioterapia (especialmente agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), terapia radiante y factores ambientales

como el benceno y sus derivados, o ambas situaciones. Los SMDs constituyen el 10% al 15% de todos los SMD.

Tanto en los SMDp como en los SMDs la incidencia está estrechamente relacionada con la edad.

Edad	Incidencia por 100 000 habitantes
< 50 años	0.5
50 a 59 años	5.3
60 a 69 años	15
70 a 79 años	20-50
> 80 años	> 70

Para el pronóstico de los pacientes con SMD se utilizan varios sistemas de estratificación. El más empleado es el IPSS (*International Prognostic Scoring System*) que, sobre la base del número de citopenias, el número de blastos y las alteraciones citogenéticas los clasifica en riesgo bajo, intermedio y alto. El grado de leucemización está íntimamente relacionado con el subgrupo del IPSS. Los de buen pronóstico, como la anemia refractaria (AR) y la anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA), tienen una progresión a LMA del 1% al 2%, en cambio, entre los de mal pronóstico, la AR con exceso de blastos evoluciona un 25% y la AR en transformación, un 60% a 75%. Sobre la base de esta clasificación, los SMDs tienen mayor incidencia entre los subgrupos de peor pronóstico, mientras que los SMDp son de mejor pronóstico. Por lo tanto, los SMDs tienen mayor transformación a LMA (30% dentro de los 5 años) y menor supervivencia que los SMDp. Según lo informado por De Roos (2007), el riesgo de muerte se incrementa un 13% cuando hay antecedente de cáncer y un 52% cuando existe un tratamiento radiante previo. Nuestra experiencia con el registro llevado a cabo por el grupo de estudio de SMD de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) entre 2007 y 2011, es coincidente. Con el análisis de Kaplan-Meier se comprobó una mediana de supervivencia de 1.5 año (intervalo de confianza [IC] 95%: 0.7-2.6) en los SMDs frente a 3.75 años (IC 95%: 2.2-5.2) en los SMDp. A la fecha de corte, sobrevive el 39.4% de los SMDs (20/33) frente al 65.4% de los SMDp (140/214).

**¿Cuál es la información disponible en la actualidad acerca de la incidencia de SMD a nivel mundial y en nuestro medio?**

Los dos registros de SMD más importantes en la actualidad, a nivel mundial, son el *Düsseldorf MDS registry*, que ha incluido todos los pacientes diagnosticados en esa ciudad entre 1985 y 1991, y el *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program*, que cubre 17 regiones de los Estados Unidos (26% de la población de ese país) entre 2001 y 2004. La incidencia cruda anual de los SMD en los Estados Unidos es de 3.4 casos por cada 100 000 habitantes, con cerca de 10 000 casos nuevos por año, si bien estos valores van aumentando en los nuevos registros. Estos números

son mucho mayores que los diagnosticados con LMA o con síndromes mieloproliferativos, y es comparable a los del mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica. La experiencia del *Düsseldorf MDS registry* muestra una incidencia cruda anual de 4.9 por cada 100 000 personas, mayor para los varones. Otros países han informado una incidencia similar, de 3.6 por cada 100 000 habitantes en Inglaterra/Gales y Suecia, 3.2 por cada 100 000 en Francia, y 3.4 en varones y 2.1 en mujeres (por cada 100 000 habitantes) en Japón.

Sobre la base de la importancia de la distribución etaria de los SMD (detallada en el punto anterior), la incidencia específica por edad resulta más apropiada para comparar poblaciones de diferentes lugares. Los grupos etarios más afectados son los mayores de 70 años. La incidencia específica por sexo muestra que es más frecuente en hombres que en mujeres. Es interesante destacar que, en los países asiáticos, los pacientes con SMD presentan al diagnóstico una mediana de edad 10 años menor que en países occidentales, si bien la causa de esta diferencia no se conoce. La prevalencia (número de personas con SMD) es difícil de establecer y está subestimada por la dificultad diagnóstica. Sin embargo, un estudio preliminar del grupo alemán reveló una prevalencia de 20.7 por cada 100 000 personas.

En nuestro medio, la falta de registros que abarquen una cantidad suficiente de habitantes nos impide calcular los parámetros mencionados en este punto. Lo mismo sucede con los demás países de nuestro continente, con excepción de Estados Unidos.

#### ***Suele asociarse a los SMD con la edad avanzada.***

#### ***¿Qué datos epidemiológicos son relevantes en niños, adolescentes y adultos jóvenes?***

La aparición de SMD en niños y adolescentes es poco frecuente, y corresponde a menos del 5% de las neoplasias hematológicas en pacientes menores de 14 años. En este grupo etario, los SMDs aparecen relacionados con los síndromes de insuficiencia medular adquiridos o congénitos o con tratamientos quimioterapéuticos de neoplasias previas.

#### ***Se describe un importante aumento de la incidencia de los SMD en las últimas décadas. ¿A qué factores se atribuye esta modificación en la epidemiología de estas enfermedades?***

Con el aumento de la longevidad en los países desarrollados, probablemente esta cifra de SMD aumentará en el futuro. Sin embargo, sigue siendo controvertido si el uso de tratamientos quimioterápicos, radiantes o ambos influenciaría en el incremento de la incidencia de los SMD. El registro de *Düsseldorf* muestra una prevalencia de SMDs del 7% entre 1976-1980 y del 5.8% entre 1986-1990, por lo que no hay evidencia en este caso de que el uso de agentes antineoplásicos explique este aumento.

#### ***Se vincula a las terapias oncológicas con la aparición posterior de SMD.***

#### ***¿Qué asociación se señala entre estas enfermedades hematológicas y la administración de quimioterapia y radioterapia?***

Antes que nada, es importante aclarar que tanto la radioterapia como la quimioterapia solas o combinadas son eficaces como tratamientos anticancerígenos en una gran proporción de pacientes y sólo un pequeño número de ellos evoluciona a SMD/LMA. Como ya se mencionó anteriormente, hay una importante asociación de los SMDs

con el uso de quimioterapia o radioterapia extensas como tratamiento de diferentes neoplasias.

Los principales agentes mutágenos son los alquilantes, las radiaciones ionizantes y los inhibidores de la topoisomerasa-II. La identificación de polimorfismos farmacogenómicos (por ej. *NQ01*, *GSTq 1-null*) representa un aspecto predisponente importante en la sensibilidad a la exposición. El uso de inmunosupresores en los pacientes con trasplantes de MO alógenos, cardíaco o hepático también constituye otra probable causa de SMDs.

Los agentes alquilantes se asocian con una larga latencia previa al SMDs (> 4 años), y se presentan en la mayoría después de 10 años del tratamiento primario. Pertenecen a este grupo las mostazas nitrogenadas (clorambucilo, ciclofosfamida), las nitrosureas, el cisplatino y el carboplatino. Los agentes con mayor capacidad leucemógena son el melfalán y el busulfán; esta capacidad es casi nula para el cisplatino. Se describió originariamente en el linfoma de Hodgkin (LH) tratado con el protocolo MOPP, que incluye el alquilante mecloretamina. Presenta una fase mielodisplásica previa que culmina con LMA de clasificación FAB poco frecuente (M6 y M7) acompañada de mielofibrosis. El período de latencia puede variar entre 1 y 15 a 20 años. Son frecuentes las alteraciones en los cromosomas 5 y 7 (pérdida cromosómica), y pareciera que el principal factor responsable es la dosis total acumulada de la droga.

En cambio, los agentes que inhiben la ADN-topoisomerasa-II intranuclear impidiendo la correcta reparación del ADN (etopósidos, antracíclicos) tienen una latencia corta entre el tratamiento y la evolución a LMA (1 a 3 años), una presentación abrupta sin fase mielodisplásica previa y predominio de los subtipos de LMA M4-M5. Esta leucemia secundaria se vio asociada con dosis elevadas de etopósido de hasta 19 g/m<sup>2</sup>. En la actualidad, en el tratamiento de tumores sólidos habitualmente no se superan los 5 g/m<sup>2</sup>. No suelen presentar alteraciones en los cromosomas 5 y 7 sino traslocaciones equilibradas en las bandas 11q23 (gen *MLL*) y 21q22.

También los antimetabolitos, en particular el inmunosupresor azatioprina, inducen reparación parcial del *mismatch* del ADN, promoviendo la supervivencia de células mal reparadas que podrían evolucionar como clon leucémico.

La radioterapia aplicada en amplias áreas corporales (irradiación corporal total o hemicuerpo) trae acompañado un alto riesgo de malignización. Por esa razón, estos procedimientos fueron reemplazados por la aplicación de rayos en forma muy localizada mediante equipos modernos. Los pacientes con LH o linfoma no Hodgkin (LNH) tienen un alto riesgo de leucemización cuando reciben, como rescate o consolidación, irradiación corporal total previa al trasplante autólogo de células madre. En los niños con LLA se presenta el mismo riesgo cuando son sometidos a radioterapia.

En todos los casos, el riesgo se incrementa luego de los 10 años de la terapia antitumoral.

#### ***¿Cuál es la repercusión de los factores del estilo de vida y del medio ambiente en la incidencia de los SMD?***

Si bien hay pocos casos publicados en relación con toxinas del medio ambiente o productos químicos (petróleo y sus derivados, amonio, pesticidas, solventes), la exposición crónica al benceno es uno de los factores etiológicos más documentado.



En el estilo de vida se incluye el tabaco, el alcohol, la dieta y las tinturas para el cabello, y como pertenecientes al medio ambiente se consideran la contaminación del aire, los fluidos magnéticos, las sustancias químicas, el benceno y los virus.

#### Factores de riesgo asociados con el estilo de vida

En un estudio realizado en los EE.UU. con más de 500 000 personas pertenecientes a la Asociación Americana de Jubilados, se observó que tanto el sobrepeso (índice de masa corporal > 30) como el consumo de tabaco superior a un paquete diario son factores de riesgo de SMD. El mecanismo por el cual la obesidad afecta la patogénesis del SMD pareciera estar relacionado con el aumento del nivel de insulina y posterior aumento del factor de crecimiento 1 similar a la insulina, ya que este último estaría involucrado en la hematopoyesis y es un factor mitógeno de las células mieloides. Además, los precursores mieloides de la MO tienen receptores para leptina que juegan un papel importante en la modulación de la respuesta inmune innata, la inflamación y la hematopoyesis. Sin embargo, no se encontró asociación de esta patología con el consumo de alcohol, la dieta (ingesta de carne, verduras o frutas) o la actividad física.

En otro estudio de casos y controles de los factores epidemiológicos llevado a cabo en el norte de Francia con 204 casos de SMD, los principales factores de riesgo de SMD que surgen utilizando un análisis multivariado son: en el medio ambiente, la localización de la vivienda vecina a una planta industrial; como exposición laboral, el petróleo y sus derivados, y como hábito personal, el tabaquismo (atribuido al contenido de sustancias cancerígenas y compuesto radioactivos del tabaco). Brownson (1993) sugiere que el 17% de los casos de LMA se pueden atribuir al tabaco. En el aspecto ocupacional, los más comprometidos serían los agricultores, los obreros textiles, los profesionales de la salud, los operadores de maquinarias y los comerciantes de mercaderías varias y tecnología. Con respecto a los trabajadores agrícolas, la mayor asociación con leucemias y linfomas se atribuye al contacto con microorganismos o virus oncogénicos, químicos usados en el campo como fertilizantes, herbicidas, insecticidas, polvo de cereales, aves de corral y ganado. Los profesionales de la salud están a menudo expuestos a radiaciones, drogas (por ej. los patólogos al formaldehído), además del riesgo biológico y de infecciones por el contacto con pacientes. Con respecto a los rayos X, su relación con los SMD es controvertida; en este aspecto, quizás sean más importantes las radiaciones no ionizantes. Hay informes sobre el aumento de leucemias y en particular de LMA en profesionales expuestos a campos electromagnéticos de baja frecuencia, relacionado con la dosis acumulada. Los

trabajadores textiles están expuestos a pesticidas y fibras de algodón y lino. En las actividades relacionadas con los vehículos (conductores, trabajadores de estaciones de servicio), el aumento sería producto de la exposición a niveles elevados de benceno y derivados del petróleo. La exposición a solventes parece incrementar el riesgo de SMD cuando supera las 2 400 horas (más de 3 meses).

#### ¿Existen diferencias entre la influencia de estas variables (terapias previas, factores ambientales) en los SMD en la casuística mundial y lo observado en América Latina?

Lamentablemente, no existe una casuística de América Latina ni de ninguno de los países que la componen. Se ha iniciado el registro de casos con SMDp y SMDs en algunos de ellos, entre los cuales Argentina cumple un papel importante. Pero si bien permite conocer y caracterizar mejor esta población, estamos lejos de poder establecer la importancia de las diferentes variables (por ej., la influencia de factores ambientales) en la fisiopatología de este síndrome. Por lo tanto, la principal fuente de información sobre la influencia de estos factores se limita a EE.UU. y a algunos países europeos u orientales.

#### ¿Qué estrategias podrían instrumentarse para optimizar los datos estadísticos sobre la epidemiología de los SMD en nuestro país?

La voluntad de la SAH de impulsar la realización de un registro nacional, que se inició como una experiencia piloto entre 2007 y 2009 y actualmente continúa en vigencia, es la principal herramienta para optimizar los datos estadísticos sobre esta enfermedad y conocer mejor su epidemiología. A pesar de la gran dificultad para involucrar a los médicos y personal de la salud en la obtención de los datos que permitan elaborar un registro nacional, completo en lo que respecta a información clínica, residencia, ocupación, *hobbies*, estudios de laboratorio, citometría de flujo, cada vez son más los médicos que se interesan y las regionales del país que participan activamente en la optimización del registro. Esto nos permitirá planificar mejores estrategias de prevención que, junto con la optimización de los esquemas terapéuticos, permitirá minimizar la incidencia de SMD/LMA en la población.

**Cómo citar este artículo:** Kornbliht L. Epidemiología de los síndromes mielodisplásicos. *Salud i Ciencia* 18(8):751-53, Marzo 2012.  
**How to cite this article:** Kornbliht L. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Salud i Ciencia* 18(8):751-53, Marzo 2012.

#### Bibliografía

Archimbaud E, Charrin C, Magaud JP, Campos L, Thomas X, Fiere D, et al. Clinical and biological characteristics of adult de novo and secondary acute myeloid leukemia with balanced 11q23 chromosomal anomaly or MLL gene rearrangement compared to cases with unbalanced 11q23 anomaly: confirmation of the existence of different entities with 11q23 breakpoint. *Leukemia* 12:25-33, 1998.

Aul C, Bowen DT, Yoshida Y. Pathogenesis,

etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 83:71-86, 1998.

Bennett JM. Event related (secondary) myelodysplastic syndrome (MDS): the impact of success. *Hematologia* 12(3):1274, 2008.

Díaz Beveridge R, Urtasun JA. Leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos secundarios al tratamiento oncológico. *An Med Interna (Madrid)* 20(5):257-268, 2003.

Germing U, Strupp C, Kündgen A, Bowen D, Aul

C, Haas R, Gattermann N. No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 89:905-910, 2004.

Germing U et al. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 87:691-9, 2008.

Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica* 92:1389-1398, 2007.

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

Acceda a este artículo en siicinfo



.info

Artículo completo:  
[www.siicsalud.com/saludiciencia/188/477.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/188/477.htm)  
Extensión aproximada:  
9 páginas

### Modelo estructural para predecir el bienestar y las actividades básicas de la vida diaria en personas mayores



Amparo Oliver  
Universitat de València, Valencia, España

En España, las personas mayores integran el 17.9% del total de la población en 2010 y se espera llegar al 31.1% en 2050. Este aumento de la esperanza de vida no necesariamente implica una mejora en las condiciones

de salud de las personas mayores. El objetivo del presente estudio es evaluar el impacto de variables sociodemográficas, identificadas en trabajos previos, sobre la dependencia funcional y el bienestar, mediante un modelo estructural MIMIC de carácter multivariado. La muestra la formaron 1 208 adultos mayores de la ciudad de Valencia (España), todos ellos jubilados mayores de 65 años, no hospitalizados y sin deterioro cognitivo. Además de los parámetros sociodemográficos se midieron: a) las ABVD mediante el índice de Barthel, y b) el bienestar psicológico mediante las escalas de Ryff. Se obtuvo un modelo estructural con índices de ajustes adecuados que ofrece información relevante en relación con el bienestar y sus variables explicativas en un contexto multivariado. Los resultados revelan: a) entre los parámetros sociodemográficos, los efectos significativos fueron los de la edad y el nivel de estudios; b) se observa una relación positiva entre las ABVD y el nivel de bienestar; c) las ABVD median parcialmente la relación de los aspectos sociodemográficos con el bienestar.

Acceda a este artículo en siicinfo



.info

Artículo completo:  
[www.siicsalud.com/saludiciencia/188/478.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/188/478.htm)  
Extensión aproximada:  
5 páginas

Pablo Stiefel  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

La aparición de hipertrofia cardíaca está mediada tanto por factores hemodinámicos como por factores no hemodinámicos.



En este sentido, se ha descrito una relación positiva y significativa entre la masa ventricular izquierda (MVI) y la hemoglobina A1c en la hipertensión esencial. Además, los individuos hipertensos con diabetes tienen una mayor MVI que

los pacientes no diabéticos hipertensos, pese a tener cifras de presión arterial similares.

Una mejora del control glucémico contribuye a la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos con diabetes tipo 2, y que estos cambios se producen de forma independiente de la variación de la presión arterial. Por último, se ha publicado recientemente que "la efectividad de la glucosa" (que representa la capacidad de la glucosa para llevar a cabo por sí misma su propia desaparición en plasma, con independencia de los cambios dinámicos de la insulina basal) está fuertemente relacionada con la MVI en pacientes con hipertensión estadio 1 o con cifras de presión arterial normal a alta.

### Características inmunológicas das (de las) células-tronco mesenquimais (mesenquimatosas)

Cíntia de Vasconcellos Machado  
Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil

Embora a (*Aunque la*) medula óssea seja a sua principal fonte (*constituye su principal fuente*), as células-tronco mesenquimais já foram isoladas de diversos locais do organismo, como fígado (*hígado*), pâncreas, tecido adiposo, sangue periférico e polpa dentária (*tejido graso, sangre periférica y pulpa dentaria*). São células aderentes ao (*al*) plástico e morfologicamente semelhantes aos fibroblastos, as quais possuem um (*que poseen un gran*) grande potencial de proliferação. Este grupo especial de células apresenta duas (*presenta dos*) características fundamentais: capacidade de auto-renovação

Acceda a este artículo en siicinfo



.info

Artículo completo:  
[www.siicsalud.com/saludiciencia/188/479.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/188/479.htm)  
Extensión aproximada:  
8 páginas

### Susceptibilidade a antifúngicos e produção de enzimas por leveduras (*por levaduras*) do gênero *Candida* isoladas (*aisladas*) de pacientes com HIV/AIDS

Aurea Regina Pupulin  
Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, Brasil

A candidíase é a (*candidiasis constituye la*) infecção fúngica mais frequente entre os pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana.

Este estudo objetivou o isolamento (*aislamiento*), identificação, avaliação do (*evaluación del*) perfil de susceptibilidade e fatores de virulência de leveduras do (*factores de virulencia de levaduras del*) gênero *Candida* provenientes de pacientes HIV/AIDS. As amostras foram coletadas (*Las muestras se recolectaron*) de 100 pacientes em diferentes sítios anatômicos (boca, trato (*tracto*) gastrointestinal e vaginal), cultivadas em meio ágar (*en medio agar*) Sabouraud, e identificadas através da cultura em meio diferencial CHROM ágar *Candida* e pela (*por la*) técnica da reação em cadeia da polimerase (*reacción en cadena de la polimerasa*) (PCR). O teste (*La prueba*) de susceptibilidade in vitro aos (*a los*) antifúngicos fluconazol, anfotericina B e nistatina foram determinados através da técnica de microdiluição em caldo. A infectividade foi avaliada (*se evaluó*) através da produção de fosfolipases e hemolisinas. Do (*De un*) total de 45 leveduras isoladas, houve maior (*hubo mayor*) prevalência de *C. albicans*, seguida por *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*. Foram submetidas ao (*Fueron sometidas a la*) teste de susceptibilidade 43 (95%) das amostras, onde a (*en que la*) concentração inibitória mínima foi determinada. Todos os isolados foram sensíveis a (*fueron sensibles a*) anfotericina B e a nistatina, enquanto (*mientras*) 60.6% foram sensíveis ao fluconazol, 6.9% sensíveis dose-dependente e 32.5% apresentaram resistência ao fluconazol. As espécies *C. glabrata* e *C. tropicalis* apresentaram CIM maior para o fluconazol do que os (*que aquellos*) encontrados para *C. albicans*. Apresentou produção de (*Mostró producción de*) fosfolipase 62% das amostras e atividade hemolítica 87%.

Acceda a este artículo en  
siicinfo



.info

Artículo completo:  
www.siicsalud.com/  
saludiciencia/188/480.htm  
Extensión aproximada:  
7 páginas

## Pica em gestantes (en gestantes) adolescentes



**Cláudia Saunders**  
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

**Objetivo:** Descrever a pica em gestantes adolescentes e o efeito desse (y el efecto de ese) comportamiento no (en el) resultado perinatal. **Métodos:** Estudio (Estudio) longitudinal com 227 gestantes/ puérperas adolescentes e seus (y sus) recém-nascidos, realizado no período de 2007 a 2010. Os dados foram coletados (Los datos se recolectaron) por consulta aos prontuários e (de los historiales) por entrevista padronizada para identificação do comportamento de pica. **Resultados:** A pica foi referida (fue informada) por 19.8% das (de las) adolescentes. Comparando-se as gestantes com e sem o (con y sin el) comportamiento de pica constatou-se, respectivamente, que a média do ganho de peso no terceiro (el promedio de incremento de peso en el tercer) trimestre (4.87 kg e 6.10 kg;  $p = 0.019$ ), o ganho de peso no (el aumento de peso en el) segundo e terceiro trimestres (10.07 kg e 11.58 kg;  $p = 0.039$ ) e o ganho de peso semanal no terceiro trimestre (0.42 kg e 0.53 kg;  $p = 0.010$ ) foram (fueron) significativamente menores na presença (en presencia) desse comportamento. A pica foi mais (fue más) prevalente nas adolescentes com menor idade ( $p = 0.000$ ) e condições de saneamento inadequado na moradia (y condiciones de saneamiento inadecuado en la casa) ( $p = 0.007$ ). A pica não associou-se à (no ha sido asociada con): adequação do ganho de peso gestacional, intercorrências gestacionais, anemia, peso e idade gestacional ao parto (en el parto) e intercorrências dos recém-natos (de los recién nacidos). **Conclusão:** O comportamento de pica deve ser investigado no pré-natal e reconhecido como fator de risco (factor de riesgo) para menor ganho de peso gestacional entre as gestantes adolescentes.

Acceda a este artículo en  
siicinfo



.info

Artículo completo:  
www.siicsalud.com/  
saludiciencia/188/481.htm  
Extensión aproximada:  
7 páginas

## Describen las características clínicas e histopatológicas de los mucocelos



**Celia Linares-Vieyra**  
Universidad Autónoma Metropolitana- Unidad Xochimilco, México DF, México

**Introducción:** Los mucocelos son las lesiones quísticas más frecuentes de la cavidad bucal. El objetivo del presente estudio fue describir las características clínico-histológicas de los mucocelos en pacientes mexicanos. **Materiales y métodos:** De 8 900 biopsias recibidas en el Laboratorio de Histopatología Bucal de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco durante 32 años, se confirmó el diagnóstico de mucocelo en 450 casos por tres patólogos bucales, previa unificación de criterios. Se registraron datos clínicos de las solicitudes de estudio histopatológico: edad, sexo ubicación de la lesión, apariencia, tamaño, base, forma, color, tiempo de evolución y sintomatología. Se obtuvieron frecuencias de las variables en estudio y prueba de *chi* al cuadrado. **Resultados:** El sexo femenino, la primera década de la vida, la ubicación en labio inferior, la apariencia tumoral, el tamaño de 1-5 mm, la base sésil, la forma esferoidal, el color blanco, el tiempo de evolución de 1-4 meses y la presentación asintomática fueron las características más frecuentes. En 82 casos se envió un diagnóstico clínico erróneo

y en 31 no se incluyó diagnóstico. Se obtuvieron diferencias significativas entre diagnóstico erróneo y apariencia de mácula (*chi* al cuadrado = 10.3049;  $p = 0.016$ ), ubicación en la comisura (*chi* al cuadrado = 63.8598;  $p = 0.000$ ) y sintomatología dolorosa (*chi* al cuadrado = 38.4823;  $p = 0.000$ ). **Conclusión:** Este trabajo permitió conocer las características en las cuales el diagnóstico clínico representó mayor dificultad para fundamentar diagnósticos diferenciales.

Acceda a este artículo en  
siicinfo



.info

Artículo completo:  
www.siicsalud.com/  
saludiciencia/188/482.htm  
Extensión aproximada:  
4 páginas

## Comparan el uso de marcapasos definitivo en pacientes con cardiopatía chagásica y con enfermedad coronaria

**Adrián Baranchuk**  
Queen's University, Kingston, Canadá

En la mayoría de los países de Latinoamérica, la enfermedad de Chagas es endémica y la miocardiopatía isquémica es la primera causa de afección cardíaca.

Ambas entidades conviven generando un modelo biológico y epidemiológico único, y al ser enfermedades de evolución crónica, por diversos motivos pueden requerir el implante de un marcapasos definitivo.

El objetivo del presente trabajo fue comparar los motivos de implante, detalles técnicos y evolución de pacientes referidos para tratamiento con marcapasos definitivo y portadores de miocardiopatía chagásica o miocardiopatía isquémica.

## Analizan los aspectos terapéuticos de la psoriasis en la infancia

Acceda a este artículo en  
siicinfo



.info

Artículo completo:  
www.siicsalud.com/  
saludiciencia/188/483.htm  
Extensión aproximada:  
9 páginas

**Lidia Ester Valle**  
Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina



La psoriasis infantil es una enfermedad multifactorial, con múltiples aristas. Las lesiones características son

placas eritematoescamosas definidas, localizadas en codos, rodillas, región sacra y cuero cabelludo; pueden afectar todo el tegumento, incluyendo palmas, plantas, semimucosas, uñas y articulaciones. La predisposición genética queda demostrada por la

clara agregación familiar (uno de cada tres pacientes tiene un familiar afectado), la concordancia en gemelos y la asociación a determinados HLA. Se trata de una enfermedad de difícil tratamiento, sobre todo en los casos graves y diseminados, y en pediatría en especial; las terapéuticas a utilizar deben ser minuciosamente evaluadas y consensuadas con la familia. En numerosas ocasiones se utilizan tratamientos combinados, de rotación o de ambos tipos. El objetivo del tratamiento debe ser suprimir las manifestaciones clínicas, inducir remisiones prolongadas, procurar efectividad con alto perfil de seguridad y posibilitar una mejor calidad de vida.

## Asociación de los niveles de glucemia con la hipertrofia miocárdica

La Red Científica Iberoamericana (RedCIbe) difunde los avances médicos y de la salud de América Latina, España y Portugal que contribuyen al progreso de las ciencias médicas de la región.

La RedCIbe, como parte integrante del programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACiSE), publica en esta sección de Salud(i) Ciencia entrevistas, artículos e informes territoriales o especializados de calificados profesionales comprometidos con la salud de Iberoamérica.



## Adaptación de las unidades docentes hospitalarias a la nueva normativa española

### *Adapting hospital teaching units in Spain to new guidelines*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

José Saura Llamas

Técnico de Salud de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Murcia, Murcia, España

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

El sistema MIR de formación médica especializada se inició en España en los años '60 de una manera minoritaria, y se extendió lentamente dentro del Sistema Nacional de Salud. La formación MIR adquirió carta de naturaleza con la promulgación del Real Decreto 127 de 1984, en el que se estructuraba y regulaba esta formación, aunque de una manera muy general. En la orden de 1995 fueron reconocidos los diferentes aspectos y mencionadas por primera vez las diferentes figuras participantes en la formación especializada.

Paradójicamente, y a pesar de ésta y otra abundante normativa, la formación MIR era globalmente una formación poco regulada y escasamente normalizada, con una muy escasa definición del proceso formativo, con una ausencia muy llamativa de datos e información sobre el seguimiento y la evaluación del proceso formativo, y sobre todo con una falta de definición y descripción detallada de las funciones de las distintas figuras docentes.

Esta situación, añadida a la necesaria adaptación al Espacio Europeo de Formación Superior, ha hecho que recientemente hayan aparecido nuevas normas, entre las que destaca el Real Decreto 183 de 2008, que ha introducido cambios sustanciales en el proceso de Evaluación, el control de calidad de la formación, en las funciones de las figuras docentes.

Las repercusiones sobre la Comisión de Docencia (CD) de la Unidad Docente (UD) y el Jefe de Estudios de dicha

unidad son muy importantes y se refieren a los siguientes aspectos:

- La creación de subcomisiones específicas de la CD cuando en dicha UD multiprofesional se formen residentes de distintas especialidades: por ejemplo, ginecólogos y matronas.

- La elaboración y aprobación de la guía o itinerario formativo de cada una de las especialidades que se formen en el ámbito de esa UD.

- Adaptación la estructura básica del Libro del Residente, aprobada por el Ministerio de Sanidad, a la Guía o Itinerario Formativo aprobado por esa UD.

- Asegurar de que cada Residente dispone de su plan individual de formación del residente, elaborado por sus tutores, en colaboración y coordinación con otros docentes que participen en su formación.

- Elaboración de Protocolos de Actuación en áreas asistenciales significativas, sobre todo en urgencias, para facilitar y graduar las actividades que deben llevar a cabo los residentes.

- Elaboración de un Plan de Gestión de la Calidad Docente. Aprobado y supervisado también por la CD.

- Elaboración de un Protocolo de Supervisión de los Residentes, para la adquisición progresiva de responsabilidad.

- Realizar una evaluación anual, por encuesta u otros instrumentos anónimos, de la opinión de los residentes, que deben evaluar el funcionamiento, la adecuación de los recursos humanos, los recursos materiales y organizativos,

el funcionamiento, así como de las distintas unidades asistenciales y dispositivos por los que rotan.

- Y, por último, realizar una evaluación anual, y final de los residentes, siguiendo las instrucciones normativas en vigor.

Las repercusiones sobre los Tutores de Especialidad se refieren fundamentalmente a los siguientes elementos:

- Los tutores de la especialidad (una comisión) propondrán la Guía o Itinerario Formativo Tipo de la Especialidad para esa UD.



- Los tutores de cada una de las especialidades que se formen en esa (una comisión), propondrán, en colaboración con los tutores de la especialidad correspondiente la Guía o Itinerario Formativo Tipo de las distintas especialidades.

- Cada Tutor debe elaborar en conjunto con su Residente, un Plan Individual de Formación del Residente, en colaboración y coordinación con otros tutores y docentes que participen en su formación.

- El Tutor debe mantener contacto continuo y estructurado con el residente, realizando al menos cuatro Entrevistas Formativas y periódicas tutor-residente, anualmente.

- El Tutor asegurará que la supervisión de los residentes de primer año, en su actividad asistencial, será de presencia física. Y la supervisión a partir de segundo año será decreciente, según el residente vaya adquiriendo de forma progresiva una mayor responsabilidad asistencial.

- El Tutor debe realizar la Evaluación Formativa del Residente, mediante las cuatro entrevistas periódicas anuales, que se registrarán en el libro del residente o en el Portafolio Formativo.

- Recoger y catalogar los Informes de Evaluación Formativa de las Rotaciones docentes: una por cada rotación. Y realizar el Informe Anual (y Final del período formativo) de Evaluación Formativa, que tiene que recogerse en un modelo normalizado, y que se incorporarán al expediente personal del especialista en formación.

- Mantendrá entrevistas periódicas con otros tutores y profesionales que intervengan en la formación del residente, y los resultados de estas entrevistas los incorporará al correspondiente Informe de Evaluación Formativa, al menos uno por cada rotación.

- Realizar el Informe Anual del Tutor, para el Comité de Evaluación. Este Informe Anual estará compuesto al menos por los informes de evaluación formativa (que deben incluir: informes de las rotaciones; resultados de

las posibles evaluaciones objetivas que se hayan podido realizar; participación en cursos; participación en congresos, seminarios o reuniones científicas, relacionados con su programa formativo), y los informes de evaluación de rotaciones externas y los Informes de los jefes de las distintas unidades asistenciales por las que haya rotado.

- Los tutores deben realizar actividades de formación continuada sobre: conocimiento y aprendizaje de métodos educativos, técnicas de comunicación, metodología de la investigación, gestión de calidad, motivación, aspectos éticos de la profesión, aspectos relacionados con los contenidos del programa formativo.

Las repercusiones sobre la acreditación y reacreditación de los tutores de especialistas en ciencias de la salud se refieren a que en los criterios para ello se deben valorar al menos la experiencia profesional continuada como especialista, la experiencia docente, las actividades de formación continuada, la formación específica en metodologías docentes, la actividad investigadora, las actividades de mejora de la calidad, los resultados de las evaluaciones de calidad y los resultados de las encuestas sobre el grado de satisfacción alcanzado por los residentes.

Como esta normativa de ámbito nacional ha dejado muchos aspectos con gran repercusión práctica en el desempeño de los papeles docentes, y otros aspectos de organización y de su puesta en marcha, a la publicación de nuevas normas por las diferentes comunidades autónomas (CCAA), que a fecha de hoy prácticamente no se han aplicado, este proceso de adaptación aún no se ha completado, con todas las dificultades y problemas que ello crea.

**\*Nota de la redacción:** Los autores hacen referencia al trabajo publicado en *Revista Clínica de Medicina de Familia* 4(1):49-56, Feb 2011. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

**Cómo citar este artículo:** Saura Llamas J. Adaptación de las unidades docentes hospitalarias a la nueva normativa española. *Salud i Ciencia* 18(8):756-8, Mar 2012

**How to cite this article:** Saura Llamas J. Adapting hospital teaching units in Spain to new guidelines. *Salud i Ciencia* 18(8):756-8, Mar 2012



1980 - 2012

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

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

Proceda de la siguiente manera:

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

# La prevención de los factores de riesgo asociados con los trastornos de la alimentación

## *Prevention of risk factors associated with eating disorders*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**María del Consuelo Escoto Ponce de León**



Psicóloga, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México

**Juan Manuel Mancilla Díaz**

Psicólogo, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México

**Esteban Camacho Ruiz**

Psicólogo, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México

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

La comunidad científica reconoce un origen multicausal y acumulativo de diversos factores de riesgo en la aparición de un trastorno alimentario, tales como factores genéticos, psicológicos, familiares y socioculturales. Para prevenir la aparición de estos trastornos, es necesario centrarse en aquellos que son modificables, como evitar los alimentos que engordan, la imagen corporal negativa, la idealización de la delgadez, la insatisfacción corporal y la baja autoestima.

Los primeros trabajos de prevención indicaron claramente que, proporcionado información (programas didácticos) a los participantes, se puede tener un efecto favorable en sus conocimientos. Sin embargo, los programas didácticos no modifican ni las actitudes ni las conductas alimentarias alteradas asociadas con la aparición de un trastorno alimentario. Por el contrario, algunos han informado un empeoramiento en los síntomas del trastorno.

Por otro lado, los programas interactivos, dentro de los cuales se incluyen los de autoestima, disonancia cognoscitiva, cognitivo-conductuales y alfabetización de los medios, han promovido cambios positivos en las actitudes y conductas alimentarias alteradas.

Una revisión de la literatura permite observar que la mayoría de los programas de prevención para reducir los factores de riesgo para la aparición de un trastorno de la conducta alimentaria han sido diseñados para adolescentes y que pocos se han dirigido a los niños. Por otro lado, la mayoría se ha orientado exclusivamente a las mujeres, por lo que es necesario evaluarlos con participantes de ambos sexos. Además, estos programas han sido tradicionalmente evaluados utilizando pruebas de significación estadística, pero no de significación clínica. La ventaja de

realizar pruebas de significación clínica respecto de las de significación estadística consiste en que permiten evaluar el efecto de un programa en términos del número de participantes que redujeron los síntomas asociados con los trastornos alimentarios.

Recientemente, un grupo de investigadores mexicanos diseñó un programa para aumentar la autoestima y reducir las actitudes negativas hacia la figura y el peso, las conductas alimentarias alteradas y la influencia de los modelos estéticos corporales. El programa fue aplicado a 59 niños y 61 niñas de 9 a 11 años de edad, y fue evaluado con pruebas tanto de significación clínica como estadística. Se formaron tres grupos de participantes asignados al azar: un grupo control sin tratamiento (en lista de espera); un grupo control con tratamiento (programa didáctico) y un grupo experimental (programa interactivo). Los participantes fueron evaluados en tres momentos (preprueba, posprueba y seguimiento a los 6 meses después de la intervención).



Los programas de prevención didáctico e interactivo incluyeron temas como: cambios en la adolescencia, presiones socioculturales para la delgadez, afrontamiento de comentarios negativos relacionados con el peso y la figura corporal, insatisfacción con la figura corporal, autoestima no relacionada con la apariencia física y alimentación saludable. Fueron impartidos en ocho sesiones de 90 minutos cada una (una por semana). A pesar de que ambos programas comprendieron los mismos temas, el programa didáctico se enfocó exclusivamente

en proporcionar información. En cambio, el programa interactivo comprendió discusiones, descubrimiento guiado, juego de roles, meditación guiada, reestructuración cognitiva y escritos libres.

Después de obtener el consentimiento informado de los padres de los participantes se procedió a aplicar los instrumentos dentro del aula de clases con la finalidad de evaluar el efecto de la intervención. En la evaluación se utilizaron instrumentos validados y confiabilizados para la población mexicana: el Test Infantil de Actitudes Alimentarias, el Cuestionario de Figura Corporal, el Test de Bulimia, el Cuestionario de Influencia de los Modelos Estético Corporales y el Inventario de Autoestima Infantil.

Antes de la intervención, los tres grupos (didáctico,

interactivo y control en lista de espera) habían obtenido puntuaciones promedio similares en todas las variables de interés.

Las niñas del grupo interactivo disminuyeron la insatisfacción corporal y la influencia del modelo estético corporal, de la preprueba a la posprueba y a los 6 meses de seguimiento. No se observó el mismo efecto en los grupos didáctico y control en lista de espera.

En el caso de los niños participantes en el grupo interactivo, se observó una disminución en la insatisfacción corporal y en la sobreingesta, además se observó un aumento de la autoestima de la preprueba a la posprueba y a los 6 meses de seguimiento. En cambio, no se observó el mismo efecto en los grupos didáctico y control en lista de espera.

Las pruebas de significación clínica indicaron que los niños del grupo interactivo presentaron cambios en todas las variables de interés. Las niñas presentaron cambios positivos en todas ellas, excepto en la sobreingesta y en los síntomas del trastorno alimentario.

Los resultados de este programa de intervención dirigido a prevenir la aparición de actitudes y conductas alimentarias alteradas asociadas con los trastornos alimentarios indican que el programa interactivo promovió más cambios que el didáctico. Lo anterior fue confirmado por los resultados de las pruebas de significación tanto clínica como estadística. Estudios previos en diversos campos de la salud mental habían señalado la importancia de implementar programas de prevención dirigidos a desarrollar habilidades sociales y competencias (interactivos), en lugar de programas enfocados exclusivamente a transmitir información (didácticos). En este estudio\* se confirma dicho planteamiento.

Es importante señalar que estudios previos señalaron que los programas de prevención didácticos pueden provocar efectos nocivos en los participantes cuando se

incluye información sobre causas y consecuencias de los trastornos alimentarios, ya que pueden ser "glamorizados" por los participantes. Sin embargo, en el presente estudio no se observaron efectos iatrogénicos, lo cual puede deberse a que no se habló sobre métodos para el control del peso ni se incluyó información sobre trastornos alimentarios. Una contribución de este estudio radica en el hecho de que se comparó el efecto de dos programas (interactivo y didáctico), pues la mayoría de estudios han evaluado los efectos utilizando una u otra modalidad. Otra contribución se relaciona con el hecho de que los programas se impartieron tanto a niños como a niñas prepúberes de 9 a 11 años, con la finalidad de tener un escenario real en el que socializan, además de que la literatura señala a los varones como parte de la subcultura que apoya la idealización de la delgadez.

Los resultados aquí presentados pueden atribuirse a la edad de los participantes, ya que los niños más pequeños podrían ser más susceptibles y receptivos a un programa de prevención, pues se ha señalado que los adolescentes tienen esquemas que son más difíciles de modificar con un programa de prevención. Los resultados de este estudio son alentadores y apoyan la idea de continuar los esfuerzos de prevención universal con participantes prepúberes y comparar los efectos de los programas de prevención en diferentes niveles escolares, para confirmar los hallazgos de esta investigación.

**\*Nota de la redacción:** Los autores hacen referencia al trabajo publicado en **Salud (i) Ciencia** 16(6):634-634, Abr 2009. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

**Cómo citar este artículo:** Escoto Ponce de León MC, Mancilla Díaz JM, Camacho Ruiz E. La prevención de los factores de riesgo asociados con los trastornos de la alimentación. *Salud i Ciencia* 18(8):760-2, Mar 2012.

**How to cite this article:** Escoto Ponce de León MC, Mancilla Díaz JM, Camacho Ruiz E. Prevention of risk factors associated with eating disorders *Salud i Ciencia* 18(8):760-2, Mar 2012.

#### Bibliografía recomendada

Striegel-Moore R, Steiner-Adair C. Prevención primaria de los trastornos alimentarios: nuevas consideraciones con una perspectiva feminista. In: Vandereycken W, Noordenbos G (comp.). *La prevención de los trastornos alimentarios*. España,

Granica, pp. 13-37, 2000.

Noordenbos G. Los trastornos alimentarios en la atención primaria de la salud: la identificación e intervención temprana de parte de los médicos clínicos. En Vandereycken W, Noordenbos G (comp.). *La prevención de los tras-*

*trornos alimentarios*. España, Granica, pp. 261-277, 2000.

Fairburn G, Welch L, Doll A, Davies A, O'Connor E. Risk factors for bulimia nervosa. A community-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 54, 509-517, 1997.



# Análisis de la producción de artículos biomédicos en castellano por autores argentinos

## *Analysis of production of biomedical articles in Spanish by Argentine authors*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**Leonardo Gilardi**

Médico, Sociedad Iberoamericana de Información Científica;  
Programa de Guías de Práctica Clínica, Obra Social de Empleados de Comercio y  
Actividades Civiles, Buenos Aires, Argentina

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

Las publicaciones científicas constituyen uno de los parámetros que demuestran la cantidad y la calidad de la ciencia de cada nación. El acceso de los profesionales a estos contenidos permite sin dudas su crecimiento académico, así como la posibilidad de aplicar los nuevos conocimientos en la práctica cotidiana.

Además de los congresos médicos y de las actividades locales de cada institución, las revistas biomédicas se han convertido en el motor por excelencia de la adquisición periódica de nuevos conocimientos. En la actualidad, se ha incrementado el acceso a diferentes bases de datos de medios impresos o digitales en la mayor parte del planeta.

El castellano representa en la actualidad el cuarto idioma más hablado y, por otra parte, casi el noventa por ciento de quienes lo tienen como lengua nativa residen en América. Sin embargo, la mayor parte del conocimiento biomédico se publica en la actualidad en idioma inglés. En este sentido, es imposible no reconocer que la expresión en la lengua nativa siempre tiene ventajas a la hora de extraer de una oración o un párrafo la intención que el autor depositó al redactarlo.<sup>1</sup>

En este contexto, es interesante destacar que, según cifras de la Red de Indicadores de Ciencia y Tecnología Iberoamericana e Interamericana (RiCyT), sólo el 8.21% de las publicaciones biomédicas efectuadas en 2008 se originaron en Iberoamérica, de las cuales alrededor de la mitad correspondían a América latina. Las publicaciones efectuadas por autores argentinos constituyeron el 0.55% de la producción científica mencionada en el *Science Citation Index* de ese año.<sup>2</sup>

Por lo tanto, una proporción mayoritaria de la producción científica nacional, por diversas motivaciones, no alcanza los grandes medios internacionales con mayor factor de impacto. Asimismo, la publicación en los medios biomédicos argentinos impresos o digitales parece desestimada por diversos factores. Sobre la base de estos datos, se presentan los resultados de un análisis bibliométrico de las publicaciones biomédicas realizadas en castellano y llevadas a cabo por investigadores argentinos durante 2009.

Se aplicó un modelo de búsqueda en la base de datos Pubmed para todas las publicaciones llevadas a cabo en idioma español por parte de autores argentinos en el período comprendido entre el primero de enero y el 31 de diciembre de 2009. El filtro se elaboró sobre la base de la metodología descrita en la bibliografía de referencia para la creación de sistemas de búsqueda por localización geográfica.<sup>3,4</sup> La conformación final de esta estrategia se conformó en torno de la asociación con conectores booleanos de los calificadores (*tags*) "fecha de publicación", "Argentina" e idioma español. El modelo definitivo del filtro de búsqueda fue: ("2009/01/01"[Publication Date]: "2009/12/31"[Publication Date]) AND (argentina OR argentine) AND Spanish[Language].

Se registraron los datos del autor principal (nombre, institución de desempeño profesional, localización geográfica), la cantidad de coautores, la accesibilidad (libre o paga), el tipo de publicación (editorial, revisión, trabajo original, caso clínico) y la fuente científica (factor de impacto, país de publicación). Se consideró al autor de contacto para correspondencia postal o digital como autor principal o de referencia. En caso de diferentes instituciones mencionadas en un mismo artículo, se seleccionó la mencionada por el autor principal.

Se definieron como criterios de exclusión la publicación en otras lenguas, así como la nacionalidad no argentina del autor principal del trabajo.

A título comparativo, se llevó a cabo una segunda búsqueda en la cual se rastrearon las publicaciones llevadas a cabo por autores argentinos en inglés y editadas durante el mismo período en revistas indizadas en PubMed.

La información se ordenó en una planilla de cálculo de Microsoft Excel® 2003 y se analizó mediante pruebas estadísticas descriptivas. Para las variables cuantitativas, se realizó una caracterización mediante el cálculo de la mediana aritmética, mientras que las variables de tipo cualitativo se caracterizaron mediante su distribución de frecuencias. Para contrastar diferencias en características cualitativas se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado para tablas de contingencia con el modelo exacto de Fisher. Se definió como significativo un valor de  $p < 0.05$  en dos dimensiones. Con fines analíticos, se consideró como área metropolitana de Buenos Aires a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y a los partidos del conurbano bonaerense.

La aplicación del filtro de búsqueda propuesto permitió la identificación de 250 publicaciones científicas. Después de la revisión manual de cada trabajo, se excluyeron del análisis 16 artículos debido a que el primer autor no era argentino o bien ninguno de los coautores era argentino. Por lo tanto, en la evaluación bibliométrica final se consideraron 234 ensayos efectuados en castellano por



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

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

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

## Infección protésica aguda hematógena: evaluación prospectiva del tratamiento médico y quirúrgico

Dolores Rodríguez

Hospital Universitario Vall D'Hebron, Barcelona, España



Rodríguez describe para SIIC su artículo editado en *Clinical Microbiology and Infection* 16(12):1789-1795, Dic 2010.

La colección en papel de *Clinical Microbiology and Infection* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en Index Medicus/Medline, Science Citation Index, Research Alert, Embase/Excerpta Medica, Chemical Abstracts y SIIC Data Bases.



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

Barcelona, España (especial para SIIC)

Entre el 1% y el 2% de los pacientes sometidos a un recambio de prótesis articular sufrirá una infección asociada con esta cirugía, lo que conlleva una importante morbilidad y elevado costo económico.<sup>1,7</sup> En el caso de las infecciones crónicas, con frecuencia se hace necesario retirar el dispositivo ortopédico, sin embargo, en la infección aguda es posible un abordaje conservador (desbridamiento sin retirar el implante asociado con terapia antibiótica dirigida prolongada), dada la no disfunción de la prótesis y el escaso desarrollo de biopelícula.<sup>1-13</sup>

En el presente estudio se aborda un tema controvertido como es el tratamiento de la infección protésica aguda hematógena (IPAH). En el análisis nos centramos en aquellos casos en los que se utilizó un tratamiento conservador (sin retiro de la prótesis) con el propósito de identificar aquellos factores asociados con el fracaso terapéutico.

En nuestro estudio se incluyeron de manera prospectiva todos los casos de infección de prótesis articular detectados en nueve hospitales españoles pertenecientes a la Red Española de Estudio de Patología Infecciosa (REIPI) durante un período de 3 años (2004-2006). Para realizar este trabajo analizamos aquellos pacientes diagnosticados de IPAH siguiendo los criterios de Tsukayama y colaboradores modificados por Crockarell y colegas.<sup>14-15</sup> El criterio de valoración fue la situación clínica del paciente a los 2 años del tratamiento. Los casos fueron estratificados según el tipo de tratamiento quirúrgico realizado (conservador sin retiro del implante o con retiro) y según el microorganismo causante de la infección. Consideramos fracaso terapéutico aquellos casos en los que persistió la infección y requirieron un tratamiento antibiótico supresivo, aquellos en los que se detectó una recidiva de la infección durante el período de seguimiento y todos los casos en los que el paciente falleció a causa de la infección protésica.

Fueron analizados 50 pacientes afectados por IPAH. En todos los casos la sintomatología fue de instauración aguda y en el 48% de los casos pudo identificarse un foco previo causante de la bacteriemia. La mayoría de los casos de IPAH fueron causados por *Staphylococcus aureus* (n = 19); seguidos de *Streptococcus* spp (n = 14); bacilos gramnegativos (n = 12); anaerobios (n = 2) e infección polimicrobiana (n = 3).

En total, 34 (68%) de los pacientes fueron tratados de manera conservadora y 16 (32%) con retiro de la prótesis. Todos los pacientes fueron tratados con una pauta antibiótica adecuada según el patrón de sensibilidad del microorganismo causal de la infección durante una media de tiempo de 15.9 (desviación estándar [DE] 11.4) semanas en el caso de los pacientes tratados de manera conservadora y 10.5 (DE 7.4) semanas en los tratados de forma no conservadora (p = 0.54). En el caso de infección por *S. aureus* sensible a cloxacilina la pauta antibiótica fue cloxacilina por vía intravenosa (IV) asociada con rifampicina y seguida de levofloxacina asociada con rifampicina (74%) o cotrimoxazol asociado con rifampicina. Los dos casos de *S. aureus* resistente a la metilicina fueron tratados con vancomicina asociada con rifampicina seguidos de cotrimoxazol por vía oral (VO) asociado con rifampicina. Las infecciones estreptocócicas fueron tratadas con un betalactámico IV seguido de amoxicilina VO, y las infecciones por bacilos gramnegativos fueron tratadas con una fluoroquinolona.

Tras 2 años de seguimiento clínico, 24 (48%) pacientes estaban curados, 7 (14%) habían recidivado, 7 (14%) habían fallecido, 5 (10%) tenían una infección persistente y 5 (10%) sufrieron una reinfección por un microorganismo diferente del causante de la infección inicial. En dos casos se desconoce la evolución de los pacientes. El porcentaje de fracaso terapéutico fue del 58% en los casos de infección causada por *Staphylococcus aureus* y del 14.3% de las infecciones causadas por *Streptococcus* spp. No se detectó ningún fracaso terapéutico entre los pacientes con infección por bacilos gramnegativos. En el análisis multivariado el único factor asociado con fracaso terapéutico fue el haber sido tratado de manera conservadora sin retiro del implante. La conclusión que se obtuvo en este trabajo fue que aunque el abordaje conservador de la IPAH es el único factor de riesgo asociado con fracaso terapéutico, esta opción puede ser considerada en pacientes con IPAH causada por bacilos gramnegativos y por *Streptococcus* spp y sólo en casos seleccionados de infección causada por *Staphylococcus aureus*.

## Estudio secuencial con microscopia confocal *in vivo* de los cambios corneales después de realizar crosslinking en pacientes con queratocono

Juan Oscar Croxatto

Fundación Oftalmológica Argentina Jorge Malbrán, Buenos Aires, Argentina



Croxatto describe para SIIC su artículo editado en *Journal of Refractive Surgery* 26(9):638-645, Sep 2010.

La colección en papel de *Journal of Refractive Surgery* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006.

Indizada en Index Medicus/Medline, Current Contents/Clinical Medicine, Embase/Excerpta Medica y SIIC Data Bases.



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

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC)

El propósito de este trabajo es describir los cambios estructurales e histológicos en los pacientes con queratocono tratados con crosslinking (CXL), a corto y mediano plazo. Se estudiaron 18 pacientes en estadio I, II y III de Amsler-Krumeich, a los que se les realizó crosslinking con luz

UV-A y riboflavina en un ojo. La evaluación fue realizada con lámpara de hendidura y microscopia confocal corneal *in vivo* (CCFM) antes del tratamiento, en el posoperatorio inmediato, a los 7 y 14 días, y en los meses 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36.

La técnica de CXL incluyó: anestesia tópica (proparacaina) 10 minutos antes del procedimiento, desepitelización con esponjas de Meroceol de los 7 mm centrales, aplicación de riboflavina isotónica (dextrans) o hipotónica (solución salina), en función de la paquimetría hallada, cada 3 minutos durante 30 minutos, seguida de radiación del ápex corneal con luz UV-A 365 nm, 3 mW/cm<sup>2</sup> a 1 cm de distancia durante 30 minutos, manteniendo el goteo de riboflavina cada 3 minutos; luego se lavó profusamente con solución salina y se colocó una lente de contacto terapéutica.

Las imágenes de CCFM fueron obtenidas con el Módulo Corneal Rostock/HRTIII (Heidelberg). Se analizaron los queratocitos, la matriz extracelular, el endotelio, los nervios corneales, la presencia de células inflamatorias, de células dendríticas y de edema estromal.

El examen preoperatorio mostró epitelio normal con algunas cicatrices aisladas en la capa de Bowman. En el estroma superficial se observó densidad alta de queratocitos y depósitos puntiformes, e imágenes lineales de estrías o líneas paralelas u oblicuas hiporreflexivas a diferentes profundidades. La densidad celular endotelial era normal.

Inmediatamente después del procedimiento, el epitelio corneal estaba ausente y era observable una capa granular hiperreflexiva de hasta 200 a 250  $\mu\text{m}$ , y espacios vacuolares vinculables con edema. El estroma profundo, así como el endotelio, mantuvieron su apariencia normal.

En el día 7, el epitelio ya presentó una apariencia normal. Los plexos nerviosos intraepitelial y subbasal no pudieron ser identificados. Debajo de la capa de Bowman se observaron depósitos granulares hiperreflexivos. Los queratocitos mostraban una configuración estrellada y partículas puntiformes citoplásmicas. Adyacentes al área tratada se observaban queratocitos activados con extensiones citoplásmicas y amplias. El plexo nervioso estromal medio y el estroma eran normales. En dos córneas el endotelio presentaba hiperreflexividad, configuración irregular y células inflamatorias aisladas.

Al mes del tratamiento, comenzó a repoblarse el estroma superficial con queratocitos hiperreflexivos de procesos cortos, y se hallaron estructuras lineales en la matriz extracelular en el estroma medio, a 350  $\mu\text{m}$  fueron apreciables láminas hiperreflexivas de filamentos alineados longitudinalmente. Estos hallazgos se acentuaron a los tres meses, y el plexo nervioso subbasal comenzó a regenerarse.

El examen a los 12 meses reveló una activa regeneración nerviosa, hiperreflexividad en la matriz extracelular sub-Bowman e hipocelularidad en el estroma superficial. En el estroma medio y profundo se observaron líneas reflectivas y el endotelio, salvo un caso con células inflamatorias aisladas, era normal.

A los 24 y 36 meses, el plexo nervioso subbasal presentaba una apariencia similar al preoperatorio. El estroma anterior y medio se mantuvo hipocelular con reflectividad aumentada de la matriz extracelular. Se halló una remodelación activa de los depósitos fibrilares. El endotelio no presentó cambios significativos.

Durante el seguimiento no se observaron cambios morfológicos en los ojos no tratados.

La microscopia confocal *in vivo* de la córnea ya ha probado ser un método para la visualización de cambios fisiológicos o patológicos, sin necesidad de recurrir a la anatomía patológica. En este trabajo las observaciones con CCFM fueron similares en todos los pacientes tratados en los distintos tiempos de examen.

El CXL provocó un área central de daño celular, desde el plexo nervioso superficial hasta 350  $\mu\text{m}$  de profundidad. El daño inicial incluyó pérdida de las fibras nerviosas y desaparición de los queratocitos, asociado con puntos hiperreflexivos y edema estromal. Dependiendo del nivel de daño, las células estromales pueden reaccionar con cambios celulares, que se traducen como queratocitos activados. Pueden observarse dos reacciones cicatrizales asociadas con el procedimiento: depósitos extracelulares de fibras hiperreflexivas delicadas individuales o formando planchas o bandas. El ordenamiento de los depósitos fibrilares extracelulares sugiere que están compuestos por colágeno recientemente sintetizado. Es interesante notar que estos depósitos están principalmente ubicados en la interfaz entre la zona tratada y el estroma profundo no tratado, relacionados con las líneas que demarcan observadas clínicamente. Los queratocitos alargados del borde de la zona irradiada probablemente contribuyen a la repoblación celular central. Sin embargo, la zona tratada se mantuvo hipocelular aun a los 36 meses. La regeneración nerviosa se comprobó a partir del mes de tratamiento, y se encontró activa aun a los 36 meses.

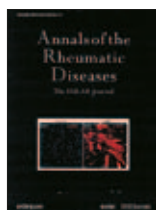
Los pocos cambios endoteliales del posoperatorio inmediato desaparecieron a los 3 meses, sin cambios significativos en los controles a largo plazo. La presencia de reacción inflamatoria fue mínima.

Este estudio secuencial de la cicatrización corneal después de realizar *crosslinking* provee nueva información de las imágenes de microscopia confocal *in vivo* con respecto al daño inmediato postratamiento, activación de los procesos de reparación celular y aparición potencial de cambios endoteliales tardíos.

## Incidencia y riesgo de hospitalización por varicela o herpes zóster en pacientes con enfermedades reumáticas tratadas con antagonistas del TNF

Ignacio García Doval

Complejo Hospitalario de Pontevedra, Madrid, España



García Doval describe para SIIC su artículo editado en *Annals of the Rheumatic Diseases* 69(10):1751-1755, Oct 2010.

La colección en papel de *Annals of the Rheumatic Diseases* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Index Medicus/Medline, Embase/ Excerpta Medica y SIIC Data Bases.



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

Madrid, España (especial para SIIC)

El virus varicela zóster (VVZ) es un virus que infecta primariamente a niños e inmunodeprimidos; esta primoinfección es conocida como varicela, un cuadro muy notable que afecta a todos los sectores de la piel en forma de vesículas muy pruriginosas.

Para prevenir la infección se realiza la vacunación sistemática en preadolescentes. Posteriormente, el virus puede quedar latente, en el interior de las fibras nerviosas, reactivándose en momentos en los que disminuye la inmunidad, lo que puede ser consecuencia de un tratamiento inmunosupresor, típicamente con corticoides, quimioterapia, o por una enfermedad que afecte el sistema inmunitario, como el sida u otras. También en las personas mayores, con frecuencia el virus se reactiva. El cuadro que se produce como consecuencia de esta reactivación se conoce como herpes zóster y se trata de un sarpullido muy doloroso que afecta generalmente una sola zona del cuerpo, aquella en la que se aloja el virus latente.

Los antagonistas del factor de necrosis tumoral, también conocidos como terapias anti-TNF, se utilizan en las enfermedades autoinmunes, reumáticas y otras para frenar la aparición de una respuesta inmunitaria exagerada, base de la enfermedad reumática. Son por tanto, potentes inmunosupresores, aunque de forma selectiva (los corticoides, por ejemplo, afectan varias vías, mientras que los anti-TNF sólo actúan sobre la vía del TNF).

El objetivo del estudio fue estimar la incidencia de hospitalización por VVZ en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias tratados con anti-TNF y compararla con la tasa esperada en la población general. La hipótesis era que aunque no se había encontrado un claro aumento en la frecuencia de infecciones y reactivaciones en estudios preliminares,

los pacientes presentaban, en general, cuadros más complejos.

Para ello se analizaron dos grandes bases de datos: el registro nacional de pacientes con enfermedades reumáticas tratados con agentes biológicos (BIOBADASER), y la base de datos nacional de alta hospitalaria (Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria, o CMBD). En ambas se analizaron las hospitalizaciones debidas a varicela o herpes zóster y se hizo una estimación de la tasa de incidencia por cada 100 000 personas-año. También se calculó el *ratio* (estandarizado por edad y sexo) y la diferencia de incidencias entre lo observado y lo esperado.

En los pacientes expuestos a anti-TNF, la incidencia observada de hospitalización por herpes zóster fue de 32 casos por cada 100 000 pacientes-año, mientras que la tasa esperada en la población general fue de 3.4. El *ratio* de incidencias estandarizadas fue de 9 (la hospitalización por VVZ fue 9 veces más probable si el paciente estaba en tratamiento con anti-TNF), y la diferencia, de 26 casos por 100 000. En cuanto a la varicela, se estimó una tasa de hospitalización de 26 casos por 100 000 con anti-TNF, frente a la esperada de 1.9; el *ratio* fue de 19, y la diferencia, de 33 casos por 100 000.

Se discute la oportunidad de vacunar a todos los pacientes que vayan a ser tratados con anti-TNF.

Tras la introducción de la vacuna universal en España no se ha demostrado que disminuyera el número de hospitalizaciones, aunque sí el número de personas infectadas, de modo que si realmente las hospitalizaciones no disminuirán con la aplicación de la vacuna, es preferible tomar otras medidas que hagan que disminuya la inmunosupresión, como evitar el uso de corticoides o controlar bien la inflamación, otro factor de riesgo de inmunosupresión grave.

El trabajo concluye que los pacientes que sufren enfermedades reumáticas y se exponen a anti-TNF son hospitalizados debido a infecciones por VVZ con una frecuencia significativamente mayor de lo esperado en la población general. No obstante, el riesgo absoluto tanto de hospitalizaciones por varicela como por herpes zóster es bajo, en torno a 30 casos por 100 000 personas tratadas en un año. Además, la vacunación en masa no ha demostrado disminuir la tasa de hospitalización en la población general, por lo que no se puede justificar su uso generalizado en la actualidad. Los pacientes deben ser vacunados tras una valoración individual, puesto que la vacunación masiva con VVZ no ha demostrado claramente que evite

los casos graves de infección por VVZ, y por lo tanto no está claro que vaya a prevenir casos graves en los pacientes expuestos a anti-TNF. El mejor esquema de vacunación contra la varicela es en la infancia, no en huéspedes inmunocomprometidos, o al menos antes de que estos

pacientes utilicen corticoides. Si el paciente nunca ha estado expuesto a la vacuna o la infección por el virus de la varicela, la exposición a personas infectadas debe ser evitada, así como el uso de otros inmunosupresores concomitantes.

## Diferencias entre los sexos en la inhibición del cyp2d6 inducida por el consumo de éxtasis

Samanta Yubero-Lahoz

Universitat Pompeu Fabra (CEXS-UPF), Barcelona, España



Yubero-Lahoz describe para SIIC su artículo editado en *Clinical Pharmacokinetics* 50(5):319-329, 2011.

La colección en papel de *Clinical Pharmacokinetics* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Medline, Embase/Excerpta Medica, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, SciSearch, Science Citation Index, Journal Citation Reports/Science Edition, Pascal et Francis (INST-CNRS), Chemical Abstracts, Reference Update, Journals@Ovi y SIIC Data Bases.



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

Barcelona, España (especial para SIIC)

La 3,4-metilen-dioxi-metamfetamina (más conocida como MDMA o éxtasis) es una droga muy usada recreacionalmente. La MDMA es predominantemente O-desmetilada en seres humanos por la CYP2D6 y es también un inhibidor potente de esta enzima. En este estudio se estimó el grado de inhibición y la vida media de recuperación de la actividad del CYP2D6 y del CYP3A4 en mujeres al administrar dextrometorfano (DEX) antes de la administración de la MDMA y repetidamente después. El fenotipo del CYP2D6 se determina normalmente mediante un fármaco conocido como *probe drug*, como, por ejemplo, lo es el DEX o la debrisoquina. *In vitro*, el CYP2D6 contribuye al 80% de la formación del dextroorfano (DOR), y el CYP3A4 contribuye a más del 90% de la formación de 3-metoximorfina (MM) desde DEX como sustrato; por lo tanto, se usa para estudiar simultáneamente las actividades de CYP2D6 y CYP3A4 *in vivo*, basadas en la determinación de los cocientes molares urinarios de DEX/DOR y DEX/MM, respectivamente. Ambos, DOR y MM, son parcialmente desmetilados a hidroximorfina (HM, morfina-3-ol) y se recuperan en la orina como glucurónidos.

En este ensayo, doce mujeres, las cuales eran metabolizadoras rápidas en la actividad del CYP2D6, participaron en dos sesiones experimentales. La sesión 1 duró dos días, y la sesión 2 duró diez días, con un mínimo de tres días entre cada sesión. En la sesión 1, las participantes recibieron una dosis oral de 30 mg de DEX. En la sesión 2, una dosis de 1.5 mg/kg de MDMA fue administrada en el tiempo 0 h, seguida a las 4 h por repetidas dosis de 30 mg de DEX por los siguientes diez días.

Se midieron las concentraciones plasmáticas y urinarias de DEX y de sus metabolitos DOR, MM y HM.

Los resultados mostraron que la MDMA administrada antes que el DEX resultó en un aumento de 10 veces en la concentración máxima ( $C_{max}$ ) del DEX y en el área bajo la curva (ABC), con disminución también de 10 veces en los niveles de DOR y HM. La media de la  $C_{max}$  de la MDMA fue de  $188.7 \pm 16.7$  ng/ml, con un tiempo para alcanzar esa concentración de  $2.0 \pm 0.4$  h y un  $ABC_{0-25h}$  de  $2\ 645.2 \pm 170.9$  mg/ml.h<sup>-1</sup>. La recuperación urinaria del DEX (comprendido como DEX y sus metabolitos) fue del  $25.4\% \pm 8.9\%$ , sin pretratamiento con MDMA, *versus*  $6.6\% \pm 1.1\%$  después de 1.5 mg/kg de MDMA ( $p = 0.0001$ ). El cociente metabólico aumentó casi 60 veces, desde  $0.018 \pm 0.028$  a  $0.998 \pm 0.932$  después de la administración de MDMA, con 100% de las participantes con un valor mayor que la antimoda de 0.3 asignada al fenotipo de metabolizador lento. El análisis de los datos, comparándolos con un estudio previo realizado con sujetos masculinos, mostró diferencias significativas en el cociente DEX/DOR de 0-8 h (sesión 1) y de 4-12 h (sesión 2, posterior a la MDMA;  $p = 0.032$  y  $p = 0.01$ , respectivamente). La actividad del CYP2D6 se recuperó después de 10 días a alrededor del 90% de su nivel basal, con una vida media de recuperación de  $36.6 \text{ h} \pm 22.9 \text{ h}$ . Los hombres mostraron una vida media de recuperación más corta que las mujeres ( $27.6 \text{ h} \pm 25.1 \text{ h}$ ).

La medición de la actividad del CYP3A4 indicó un aumento no significativo en la  $C_{max}$  y en los valores de ABC de MM después de la administración de la droga. No obstante, los datos urinarios reflejaron diferencias significativas en el cociente DEX/MM en los dos sexos, aunque fueron más pronunciadas en las mujeres. Los valores del cociente DEX/MM aumentaron casi tres veces respecto de los datos basales.

De este estudio se puede concluir que, en las mujeres, la administración de la MDMA resultó en una disminución de la depuración de DEX. La actividad del CYP2D6 se recuperó al 90% después de diez días. Respecto de la actividad del CYP3A4, hay una aparente disminución de su actividad después de la MDMA.

El consumo de éxtasis (MDMA) se ha visto asociado, en mujeres, con síntomas psiquiátricos y problemas psicológicos que pueden requerir tratamiento psicofarmacológico con antidepresivos, algunos conocidos por ser sustratos del CYP2D6. La inhibición del CYP2D6 por el MDMA es de relevancia; los médicos deberían ser aconsejados de prescribir medicamentos cuya vía metabólica no sea regulada por el CYP2D6.

## Medida angular para aferição do tônus (medición del tono) muscular na paralisia (en la parálisis) facial

Adriana Tessitore

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brasil



Tessitore describe para SIIC su artículo editado en *Pró-Fono Revista de Atualização Científica* 22(2):119-124, Abr 2010.

La colección en papel de *Pró-Fono Revista de Atualização Científica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2010.

Indizada en Scielo, Index Medicus/Medline, Scielo, CSA Databases, LILACS y SIIC Data Bases.



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

Campinas, Brasil (especial para SIIC):

Técnicas fonoaudiológicas têm sido desenvolvidas (*han sido desarrolladas*) para tratar seqüelas que vão (*que abarcan*) desde flacidez, movimento em massa (*masivo*) e sincinesias, melhorando o controle (*el control*) motor facial. A Paralisia Facial (PF) tem sido objeto de estudo dos (*ha sido objeto de estudio de los*) fonoaudiólogos que trabalham com

motricidade e reabilitação orofaciais. A terapia visa: (*Tiene como objetivo:*) as reabilitações de fala (*la rehabilitación del habla*), mastigação (*masticación*), deglutição, sucção (*succión*) e expressividade facial.

A linguagem (*El lenguaje*) facial se expressa por contrações (*contracciones*) delicadas e precisas da (*de la*) musculatura facial, cujo tônus (*cuyo tono*) responde pela sutileza das mesmas (*por la sutileza de éstas*). A expressão facial resultante gera o primeiro (*genera el primer*) impacto na (*en la*) comunicação social. Mediante a linguagem facial exprimimos toda a (*expresamos toda la*) gama de sentimentos que permeiam o nosso ser, (*invaden nuestro ser,*) mesmo no "repouso facial" (*aun en "reposo facial"*).

A PF decorre do comprometimento do (*ocorre como consecuencia del compromiso del*) sétimo par craniano, nervo facial, responsável pelos (*por los*) movimentos dos músculos da (*de los músculos de la*) expressão facial entre outras funções. Na paralisia (*En la parálisis*) facial periférica, toda a hemiface fica comprometida (*queda afectada*), sem movimen-

tação ou com (*sin movimientos o con*) movimentação incompleta. A PF caracteriza uma alteração na (*caracteriza una alteración en la*) comunicação não verbal devida à anímia da (*debido a la ausencia de expresión de la*) expressão facial que revela toda gama dos nossos (*de nuestros*) sentimentos, até os mais (*aun los más*) íntimos. O indivíduo com PF não consegue (*no logra*) expressar os sinais sociais normais na (*signos sociales normales en la*) comunicação interpessoal.

Os profissionais (*Los profesionales*) que trabalham com reabilitação na PF devem abordar a (*deben tratar la*) reabilitação fisiológica assim como o desdobramento (*como también el fraccionamiento*) psicossocial decorrente da (*consecuente a la*) mesma. Melhoras na função e na expressão, dentro dos limites de cada um (*de los límites de cada uno*), resulta na melhora da saúde (*en la mejora de la salud*), auto-estima, da aceitação (*de la aceptación*) própria e da qualidade de vida.

O atendimento (*La atención*) dos pacientes com PF deve ser feito (*debe ser realizada*) por equipe multidisciplinar envolvendo o (*involucrando al*) médico otorrinolaringologista, a fonoaudióloga e, ocasionalmente, o psicólogo. O tratamento pode ser medicamentoso apenas (*sólo con medicamentos*), medicamentoso associado à terapia de reabilitação ou, ainda (*aun*), medicamentoso e cirúrgico (*quirúrgico*) seguido da reabilitação orofacial. O programa de reabilitação varia de um sujeito para outro e o protocolo empregado deve contemplar as (*el protocolo empleado debe considerar las*) particularidades de cada caso. Dessa forma, à avaliação clínica (*a la evaluación clínica*) inicial, quando são estabelecidas metas (*cuando se establecen objetivos*), segue um (*sigue un*) protocolo individualizado.

Recursos técnicos específicos para aumentar a captação sensorial e a propriocepção fisiológica da musculatura acometida são geralmente empregados (*de la musculatura comprometida son utilizados en general*).

Os principais objetivos da reabilitação são a manutenção do trofismo (*son el mantenimiento del trofismo*) muscular e a otimização da capacidade contrátil muscular residual. No paciente com (*En el paciente con*) recuperação incompleta, um complemento natural para o tratamento cirúrgico é a (*es la*) reabilitação orofacial para refinar o movimento facial. O protocolo proposto (*sugerido*) consta de manipulações na (*manipulaciones de la*) musculatura da face (*de la cara*) seguindo o sentido das (*siguiendo el sentido de las*) fibras musculares, da utilização das forças corporais (*de las fuerzas corporales*) através do impulso distal (manobra de Valsalva) e do uso da (*y del uso de la*) estimulação das zonas e pontos motores (*de los sitios y puntos motrices*) da face, associados ao emprego dos (*al empleo de los*) exercícios miofuncionais.

As manobras (*Las maniobras*) de facilitação neuromuscular seguindo o desenho da (*siguiendo el dibujo de la*) fibra muscular são um dos (*son uno de los*) princípios da manipulação profunda sensorceptiva e da terapia de regulação orofacial.

Focamos a (*Apuntamos a la*) reabilitação da PF sem desconsiderar o lado não lesado (*sin dejar de considerar el lado no lesionado*) que, sempre, apresenta-se (*se presenta*) hiperativado em decorrência do (*como consecuencia del*) desequilíbrio causado pela paralisia (*por la parálisis*).

A necessidade de se caracterizar a evolução da PFP levou ao desenvolvimento (*llevó al desarrollo*) de métodos para expressá-la (*expresarla*) clinicamente. Diversos métodos subjetivos e objetivos têm sido propostos (*han sido sugeridos*) para essa avaliação. Entretanto (*Sin embargo*), todos estes métodos citados, valorizam o movimento facial, nenhum foi (*ninguno ha sido*) específico para análise do repouso facial (*reposo facial*).

O grau de comprometimento (*El grado de compromiso*) motor na PFP determinará o curso da reabilitação. Esse comprometimento é referido mais universalmente (*se evalúa universalmente*) mediante a escala de graduação House-Brackmann (HB).

O objetivo geral desta tese (*general de esta tesis*) foi avaliar a mudança (*fue evaluar el cambio*) do ACL a partir de um protocolo específico aplicado em pacientes com paralisia facial periférica. Os objetivos específicos foram estudar a variação do ACL, entre o início e o final do (*entre el inicio y final del*) tratamento de reabilitação e avalia a confiabilidade da variação desse ângulo (*evalúa la confiabilidad de la variación de ese ángulo*) como elemento quantificador da (*de la*) eficácia terapêutica.

Foram estudados (*Se estudiaron*) 20 pacientes com PFP (grau IV) (*grado IV*), encaminhados (*derivados*) para reabilitação orofacial do Ambulatório de Paralisia Facial do Hospital de Clínicas da Unicamp, num ensaio (*en un ensayo*) longitudinal prospectivo.

A constatação da evolução funcional favorável baseou-se na melhora do (*tuvo como base la mejora del*) tônus muscular com a reabilitação. A variação do tônus foi aferida (*se midió*) mediante modificação no ACL. O estudo foi feito nas (*se hizo en las*) imagens da documentação fotográfica pré (após quinze [*luego de quince*] dias de instalação da paralisia facial) e pós-tratamento (*postratamiento*) de um ano.

Para comprovação da (*Con el objetivo de comprobar la*) eficácia da reabilitação, comparou-se o ACL pré e pós-reabilitação. O grupo estudado foi comparado a um grupo controle composto de nove sujeitos (*nueve individuos*) com paralisia facial grau IV, não submetidos (*no sometidos*) a reabilitação orofacial.

A média da idade dos (*de edad de los*) pacientes estudados foi 47.65 anos, com desvio padrão (*desviación estándar*) (DP) 13.50. A média do ACL pré-reabilitação foi 101.70 e, pós-reabilitação, diminuiu (*se redujo*) para 93.80 (DP = 4.3). O teste (*La prueba*) estatístico revelou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

A análise (*El análisis*) de confiabilidade demonstrou que existe uma alta correlação entre as medidas de ângulos para os três juízes (*los tres jueces*), sendo estatisticamente significante ( $p < 0.001$ ).

O teste estatístico T-Student aplicado para comparação entre o grupo estudado e o grupo controle revelou que a média do ACL no grupo controle foi 100.9, não tem diferença com a média das medidas iniciais do grupo estudado ( $p = 0.723$ ). Em contrapartida apresentou significância estatística na comparação dos valores pós tratamento ( $p = 0.001$ ).

Concluimos que o ACL é um marcador antropométrico que nos permite avaliar (*evaluar*) objetivamente a modificação do tônus da musculatura facial na PFP. Esse protocolo de reabilitação permitiu incremento marcante do (*permitió un incremento notorio del*) tônus muscular, com melhora significativa da simetria do rosto no repouso facial.

autores nacionales entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2009.

Entre los textos identificados se reconocieron dos cartas al editor (0.85%), 41 casos clínicos (17.45%), un comentario (0.42%), un resumen de un congreso (0.42%), 9 editoriales (3.83%), 159 trabajos originales (67.66%), 15 revisiones (6.38%), 5 semblanzas (2.13%). Los 234 trabajos fueron publicados en castellano en 38 fuentes científicas correspondientes a 11 naciones: 5 revistas argentinas ( $n = 162$ ; 69.23%), 20 revistas españolas ( $n = 35$ ; 17.96%), 3 revistas mexicanas ( $n = 3$ ; 1.28%), 2 revistas venezolanas ( $n = 5$ ; 2.14%), 1 costarricense ( $n = 4$ ; 1.71%), 2 chilenas ( $n = 9$ ; 3.85%), 1 peruana ( $n = 1$ ; 0.43%), 1 colombiana ( $n = 1$ ; 0.43%), 1 revista brasileña ( $n = 3$ ; 1.28%), 1 estadounidense ( $n = 10$ ; 4.3%) y 1 francesa ( $n = 1$ ; 0.43%). De este modo, 4 de cada 5 artículos biomédicos escritos en castellano por autores argentinos fueron publicados en una revista latinoamericana.

Por otra parte, la mediana de la cantidad de autores de cada trabajo fue de 4. Cuando se dividió la muestra en dos grupos en función de la mediana, se confirmó que 111 artículos habían sido escritos por hasta 4 autores (47.44%).

El número de ensayos con un único autor se calculó en 33 (14.10%), los cuales habían sido publicados en su totalidad en medios argentinos. En este subgrupo de publicaciones se incluían las 7 notas editoriales.

En relación con la distribución regional, el 64.10% de los artículos identificados habían sido producidos por profesionales del área metropolitana de Buenos Aires ( $n = 150$ , 112 de los cuales se publicaron en medios argentinos), mientras que 82 textos habían sido redactados por autores del resto del país, con 38 publicaciones en medios nacionales. Se excluyen de este subanálisis dos estudios efectuados por autores argentinos residentes en España y Perú. De este modo, se observó que los profesionales del área metropolitana de Buenos Aires presentaban una probabilidad estadísticamente menor de publicar su producción científica en castellano en medios argentinos ( $p = 0.0079$ ).

En otro orden, en el análisis de la totalidad de la muestra, se observó que 66 artículos habían sido elaborados por profesionales de universidades públicas nacionales (28.21%). Las casas de altos estudios con mayor presencia incluían las universidades de Buenos Aires ( $n = 25$ ), La Plata ( $n = 11$ ) y Rosario ( $n = 8$ ).

Cuando se analizó las instituciones, vale destacar que los hospitales públicos produjeron el 31.32% ( $n = 73$ ) de los contenidos científicos biomédicos en castellano indizados en PubMed en el período analizado, de los cuales el 76.71% correspondían a los centros de salud del área metropolitana de Buenos Aires ( $n = 56$ ). A título comparativo, los hospitales privados generaron en el mismo lapso un total de 46 artículos (19.66%), con un predominio similar de las instituciones del área metropolitana de la capital argentina ( $n = 35$ ; 76.09%). Por otra parte, los trabajos efectuados por integrantes de organis-

**Tabla 1.** Factor de impacto de las revistas editadas en español que incluyeron trabajos de autores argentinos.

Publicación	País de origen de la publicación	Artículos publicados por autores argentinos	Factor de impacto (2009)	
			Valor absoluto	Orden sobre el total de publicaciones ( $n = 7\ 132$ )
Acta Otorrinolaringol Esp	España	2	S/D	S/D
Actas Dermosifilogr	España	1	S/D	S/D
Actas Urol Esp	España	4	S/D	S/D
An Pediatr (Barc)	España	1	0.363	6 223
Arch Argent Pediatr	Argentina	37	S/D	S/D
Arch Cardiol Mex	México	1	S/D	S/D
Arch Esp Urol	España	6	S/D	S/D
Arch Latinoam Nutr	Venezuela	4	0.481	5 857
Arch Soc Esp Oftalmol	España	1	S/D	S/D
Aten Primaria	España	2	S/D	S/D
Cad Saude Publica	Brasil	3	0.829	4 732
Cir Esp	España	1	S/D	S/D
Cir Pediatr	España	2	S/D	S/D
Enferm Infecc Microbiol Clin	España	1	S/D	S/D
Gac Sanit	España	1	1.172	3 832
Invest Clin	Venezuela	1	S/D	S/D
Law Hum Genome Rev	España	2	S/D	S/D
Med Clin (Barc)	España	1	S/D	S/D
Med Intensiva	España	1	S/D	S/D
Medicina (Bs Aires)	Argentina	55	0.33	6 351
Nefrologi	España	3	0.533	5 685
Nutr Hosp	España	1	1.065	4 091
Rev Alerg Mex	México	1	S/D	S/D
Rev Argent Microbiol	Argentina	22	S/D	S/D
Rev Biol Trop	Costa Rica	4	0.329	6 353
Rev Chilena Infectol	Chile	4	S/D	S/D
Rev Esp Cardiol	España	2	2.746	1 392
Rev Esp Salud Pública	España	1	S/D	S/D
Rev Gastroenterol Mex	México	1	S/D	S/D
Rev Gastroenterol Peru	Perú	1	S/D	S/D
Rev Iberoam Micol	España	2	S/D	S/D
Rev Med Chil	Chile	3	0.487	5 837
Rev Neurol	España	2	1.234	3 685
Rev Panam Salud Pública	EE.UU.	10	S/D	S/D
Rev Salud Pública (Bogotá)	Colombia	1	S/D	S/D
Rev Sci Tech	Francia	1	1.238	3 672
Vertex	Argentina	20	S/D	S/D

S/D: sin factor de impacto calculado para el período.

Fuente: ISI Web of Knowledge (Thomson Reuters).

mos oficiales federales, provinciales o municipales correspondían a 33 ensayos (14.10% del total de la muestra).

Para el mismo período de investigación, se identificaron 2 864 artículos elaborados por autores argentinos en inglés en revistas indizadas en la red PubMed. Se señala que el 179 de estos artículos eran de acceso libre, mientras que, de los 234 estudios escritos en castellano, el acceso completo correspondía a 95 publicaciones (6.25% y 40.6%, en orden respectivo;  $p < 0.0001$ ).

De acuerdo con los datos obtenidos en la búsqueda en la red PubMed, la producción biomédica de autores argentinos en su lengua nativa fue menor al 10% de la información generada en inglés durante 2009. Sin embargo, la mayor parte del material publicado en castellano correspondía a revisiones o artículos originales y un tercio de esta producción científica había sido elaborada en el marco de los centros públicos asistenciales.

Se destaca que poco más de las dos terceras partes de los artículos identificados en esta búsqueda fue editada en medios argentinos. En este sentido, se percibieron diferencias significativas en la proporción de autores del área metropolitana de Buenos Aires y los del resto de la Argentina, los cuales publicaron sus trabajos en medios nacionales con una mayor probabilidad. Entre otras razones posibles, tres de las cinco revistas argentinas reconocidas en esta investigación constituyen publicaciones oficiales de sociedades científicas con representación en todo el país (Acta Gastroenterológica Latinoamericana, Archivos Argentinos de Pediatría, Revista Argentina de Microbiología), lo cual pudo favorecer la accesibilidad de los autores para presentar su producción.

Se reconoce la importancia de los hospitales públicos en la generación de información biomédica. La mayor parte de la población argentina es asistida en estas instituciones, que se caracterizan además por el alto nivel académico de sus profesionales permanentes y de los médicos residentes y concurrentes. Resulta de interés observar que, en conjunto, el sector público (universidades y centros asistenciales) elaboró el 59.53% de los trabajos biomédicos en castellano disponibles en PubMed durante el período de análisis. La incorporación de los organismos oficiales (federales o locales) como productores de información eleva este índice a 73.63%. De este modo, tres de cada cuatro trabajos biomédicos fueron generados por el sistema público de salud. Se estima que sólo una proporción escasa de los profesionales de la salud de Iberoamérica comprende de manera adecuada el inglés biomédico.<sup>5</sup> En consecuencia, una amplia proporción de los cerca de 2.5 millones de médicos, enfermeros y técnicos de América latina y la península Ibérica no tienen acceso a más del 90% de la producción científica elaborada por los médicos argentinos. A este factor relacionado con la limitación lingüística debe adicionarse que sólo el 6.25% de estos contenidos en inglés son accesibles sin costo, en contraposición con casi la mitad de los textos científicos en castellano disponibles a partir de Internet. En este contexto, no es posible olvidar que la salud de la población de los países de la región requiere medios propios de comunicación, con el objetivo de reunir la experiencia dispersa en las diferentes instituciones, universidades, centros de investigación y asociaciones científicas de Argentina e Iberoamérica.<sup>6</sup>

Como limitaciones del trabajo, se reconoce la restricción temporal de la recolección de datos (12 meses). Asimismo, se advierten las fallas en el filtro de búsqueda de PubMed, que provocó un margen de error de 6.4%. Por otra parte,

**Tabla 2.** Producción científica biomédica de las universidades públicas publicada en castellano durante 2009 (Fuente: PubMed).

Universidad	Ciudad (Provincia)	Cantidad: n (%)
Universidad de Buenos Aires	Ciudad Autónoma de Buenos Aires	25 (39.06%)
Universidad de La Plata	La Plata (Buenos Aires)	11 (17.19%)
Universidad de Rosario	Rosario (Santa Fe)	8 (12.5%)
Universidad de Córdoba	Ciudad de Córdoba (Córdoba)	4 (6.25%)
Universidad del Nordeste	Ciudades de Corrientes y Resistencia (Corrientes y Chaco)	3 (4.69%)
Universidad de Cuyo	Ciudad de Mendoza (Mendoza)	3 (4.69%)
Universidad del Sur	Bahía Blanca (Buenos Aires)	2 (3.13%)
Universidad de Salta	Salta (Salta)	2 (3.13%)
Universidad de Entre Ríos	Gualeduaychú (Entre Ríos)	1 (1.56%)
Universidad de Jujuy	Jujuy (Jujuy)	1 (1.56%)
Universidad de Misiones	Posadas (Misiones)	1 (1.56%)
Universidad de Santa Fe	Santa Fe (Santa Fe)	1 (1.56%)
Universidad de Santa Rosa	Santa Rosa (La Pampa)	1 (1.56%)
Universidad Peruana Cayetano Heredia	Lima (Perú)	1 (1.56%)

la reducción de la investigación a una única base de datos impide apreciar los contenidos potencialmente disponibles en otras redes de información. La profundización de esta investigación en otras grandes bases de datos regionales (SIIC DataBases, Imbiomed, Scielo) o internacionales (Scopus, Excerpta Medica) debería ser motivo de futuros trabajos. Como contrapartida, se mencionan las ventajas de la comparación con resultados similares obtenidos de las publicaciones en inglés bajo un mismo motor de búsqueda, así como la revisión manual de cada artículo para minimizar la posibilidad de sesgos y errores. A pesar de la fuerte presencia del sector público en la generación de contenidos científicos, menos del 10% de la producción biomédica de los autores argentinos se edita en medios en castellano, cuando en realidad debería constituirse en la primera elección y el canal natural de acceso a la información científica de calidad para los profesionales de habla hispana locales y del resto del mundo.

En consecuencia, sólo una proporción escasa de los profesionales de la salud cuenta con acceso a la información generada en su propia nación. Se enfatiza la necesidad de la publicación de la producción científica argentina en medios locales especializados.

**\*Nota de la redacción:** El autor Leonardo Gilardi es miembro del Comité de Redacción Científica de SIIC. Este trabajo como los demás originales editados por Salud(i)Ciencia y los diversos medios de SIIC, fue evaluado por dos árbitros externos.

**Cómo citar este artículo:** Gilardi L. Análisis de la producción de artículos biomédicos en castellano por autores argentinos. *Salud i Ciencia* 18(8):764-8, Mar 2012.

**How to cite this article:** Gilardi L. Analysis of production of biomedical articles in Spanish by Argentine authors. *Salud i Ciencia* 18(8):764-8, Mar 2012.

#### Bibliografía

1. Alvarez JA. La comunicación científica en idioma español. *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista* 1:7, 2010.

2. [http://bd.ricyt.org/explorer.php/query/submit?excel=on&indicators\[\]=PUBSCI&year=1990&year=2008&](http://bd.ricyt.org/explorer.php/query/submit?excel=on&indicators[]=PUBSCI&year=1990&year=2008&) (acceso el 7/1/2011).

3. Valderas JM, Mendivil J, Parada A, Losada Yáñez



M, Alonso J. Construcción de un filtro geográfico para la identificación en PubMed de estudios realizados en España. *Rev Esp Cardiol* 59(12):1244-51, 2006.

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.

## Enfermedad diseminada por *Mycobacterium szulgai* con compromiso pulmonar y ganglionar en un paciente con sida

Lilian María Mederos Cuervo

Lic. en Microbiología, Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis/Micobacterias, Centro Colaborador OPS/OMS (IPK), La Habana, Cuba

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

### ■ Introducción

Las micobacterias no tuberculosas (MNT), atípicas, ambientales u oportunistas están ampliamente distribuidas en el medio ambiente, principalmente en el agua y la tierra. La transmisión de la infección de persona a persona no está comprobada. El mecanismo de transmisión más aceptado es el de la aerosolización del microorganismo del medio ambiente en la afección respiratoria, y el de su ingestión por vía digestiva en el caso de las linfadenitis e infecciones diseminadas en pacientes generalmente con algún tipo de inmunodeficiencia, incluidos aquellos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).<sup>1,2</sup> Estas micobacterias, que hasta la aparición del sida tuvieron relativamente poca importancia en patología humana como causantes de cuadros clínicos, constituyen no obstante en la actualidad un nuevo capítulo en las enfermedades infecciosas, por lo que se clasifican como patógenos emergentes.<sup>2,3</sup>

*Mycobacterium szulgai* es una MNT descrita como nueva especie patógena para el hombre en 1972 por Marks y colaboradores. El aislamiento de esta especie, una de las 115 descritas en el género *Mycobacterium*, no es frecuente en los seres humanos. *M. szulgai* es responsable de menos del 1 % de todos los aislamientos de MNT en los seres humanos; por esta razón, su aislamiento siempre se considera como agente patógeno.<sup>4-6</sup> La presentación clínica de la enfermedad pulmonar producida por este microorganismo suele ser muy similar a la tuberculosis; el diagnóstico se presumirá cuando el tratamiento antituberculoso inicial no produzca la respuesta esperada. Asimismo, también se aísla ocasionalmente en afecciones osteoarticulares, compromiso cutáneo o ganglionar.<sup>7-11</sup>

El objetivo de este estudio fue describir el primer caso en nuestro país de infección respiratoria con diseminación ganglionar por *M. szulgai* en un paciente cubano con sida.

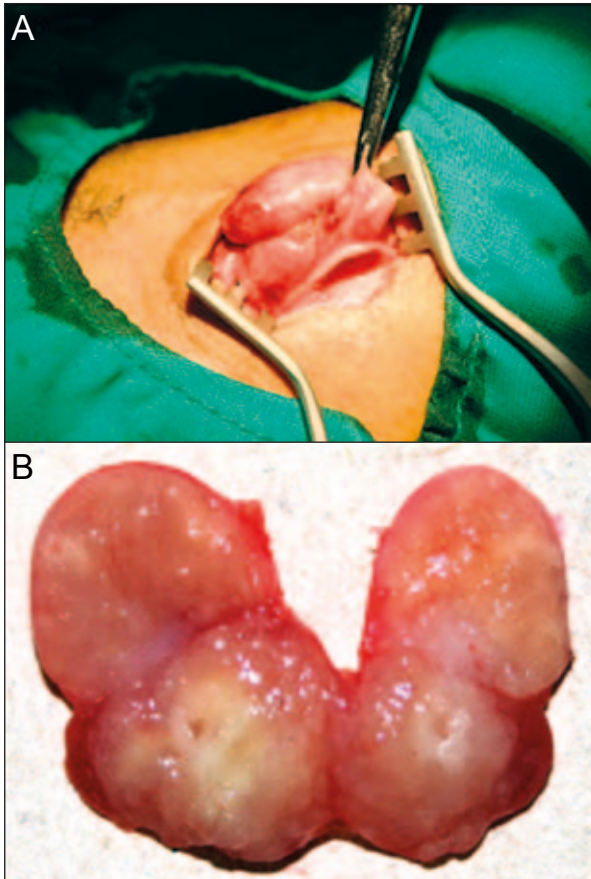
### ■ Caso clínico

Paciente masculino, de 31 años, infectado por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), diagnosticado en diciembre de 2007. En abril de 2010 acudió a nuestro centro hospitalario con astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, tos productiva y disnea de más de 14 días de evolución. Al examen clínico se encontraron múltiples lesiones con aspecto de moluscos contagiosos en cara, tronco y miembros; además, presentaba lesiones eritematoescamosas

de bordes definidos en manos (palmas y dorso), axilas y regiones inguinales. La auscultación pulmonar fue negativa, y el estado general, satisfactorio. Se ingresó con diagnóstico de síndrome de desgaste y posible neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PJP), sin excluir la posibilidad de tuberculosis pulmonar. Los estudios de laboratorio mostraron: Hb 13.6 g/l, Hto 43%, leucocitos  $3.7 \times 10^9/l$  (segmentados 71%, linfocitos 19%, monocitos 6%, eosinófilos 4%), plaquetas  $180 \times 10^9/l$ , eritrosedimentación 60 mm/h, glucemia 5.7 mmol/l, deshidrogenasa láctica 238 U/l, creatinina 64  $\mu\text{mol/l}$ , amilasa sérica 35 U/l, alanina aminotransferasa (TGP) 56 U/l, aspartato aminotransferasa (TGO) 47 U/l, CD4 1% con 7 células/ $\mu\text{l}$ , carga viral 68 964 copias/ml, leucocituria negativa, hemocultivos negativos. La radiografía de tórax y la ecografía abdominal fueron normales. Por medidas de bioseguridad el paciente fue puesto en régimen de aislamiento respiratorio. Los esputos bacteriológicos directos y los cultivos para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) resultaron negativos. Ante la presunción clínica de PJP, se lo trató con cotrimoxazol (sulfametoxazol 400 mg + trimetoprima 80 mg) (2 ampollas cada 6 horas), ácido fólico 5 mg/día, hidrocortisona 100 mg/8 h, y oxigenoterapia. El tratamiento antibiótico se mantuvo por 10 días. A los siete días de ingresado se añadió al tratamiento, terapia antirretroviral con zidovudina, lamivudina y nevirapina, y profilaxis antituberculosa con isoniacida 300 mg/día, por el bajo conteo de CD4. A los pocos días apareció anemia ligera (9.9 g/l de Hb), por lo que se cambió la zidovudina por estavudina. Finalmente, egresó asintomático, en franca recuperación general. En los meses subsiguientes se mantuvo asintomático pero con mala adhesión a la terapia antirretroviral.

En septiembre de 2010 ingresa nuevamente en nuestra institución hospitalaria; esta vez el paciente refería fiebre vespertina de hasta 39°C acompañada de escalofríos y sudoración, astenia y anorexia notorias, pero sin síntomas respiratorios. Al examen físico se encontró palidez cutáneo-mucosa, debilidad extrema que le dificultaba deambular sin foco neurológico, lesiones de molusco contagioso diseminadas, examen respiratorio negativo y presencia de adenopatías cervicales dolorosas y elásticas, más notorias en el lado izquierdo. Los estudios de laboratorio mostraron los siguientes resultados: Hb 5.9 g/l, leucocitos  $7.0 \times 10^9/l$  (segmentados 85%, linfocitos 10%, monocitos 5%), plaquetas  $697 \times 10^9/l$ , glucemia 3.3 mmol/l, creatinina 54  $\mu\text{mol/l}$ , TGP 52 U/l, TGO 73 U/l, LDH 168 U/l, carga viral 120 000 copias/ml, y CD4 3% con 21 células/ $\mu\text{l}$  (con 70% de leucocitos y 10% de linfocitos). La radiografía de tórax fue negativa, sin embargo, en la ecografía abdominal se encontró una ligera hepato-esplenomegalia y múltiples adenopatías retroperitoneales de hasta 3 cm de diámetro. Ante la presunción de linfoma o tuberculosis ganglionar se solicitaron estudios anatomopatológicos y de cultivo para BAAR. La biopsia del tejido ganglionar cervical se realizó quirúrgicamente; en ésta se encontraron múltiples adenopatías móviles y duras, con importante fibrosis en los tejidos vecinos (Figuras 1A y 1B). Además, se solicitó cultivo para BAAR de muestras de esputo; éstas fueron enviadas respectivamente al Laboratorio de Anatomía Patológica y al Laboratorio Nacional de Referencia de Tuberculosis y Micobacterias para descartar la presencia de BAAR. El examen histológico mostró linfadenitis granulomatosa, con presencia de BAAR; a partir de este diagnóstico se comenzó de inmediato tra-

Participaron en la investigación: G. Fleites González, J. F. Banderas Tirado, V. Capó de la Paz, Y. de Armas Rodríguez, M. A. Acosta Suarez, Hospital Nacional de Referencia para la Atención a pacientes VIH/sida (IPK); E. H. Montoro Cardoso, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK), La Habana, Cuba



**Figura 1A.** Exposición de paquete ganglionar durante cervicotomía. **Figura 1B.** Paquete ganglionar seccionado mostrando focos necróticos de aspecto caseoso.

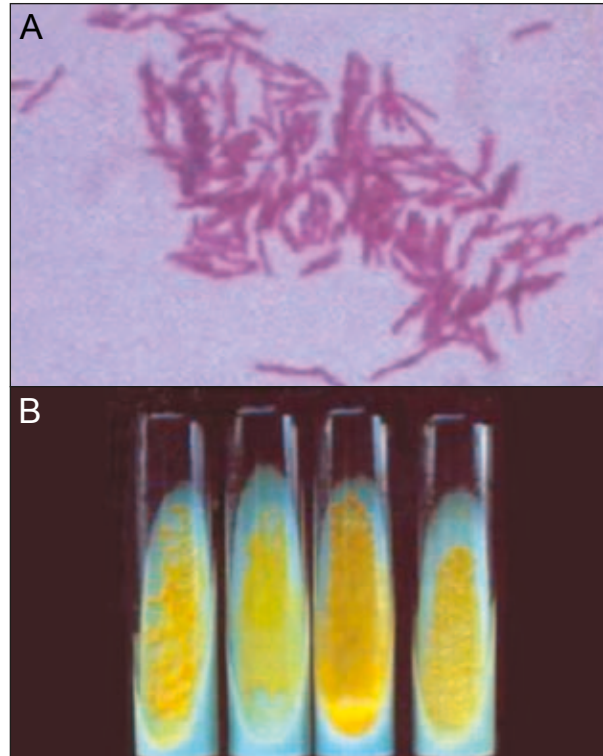
tamiento antituberculoso con Isoniacida 300 mg/día, rifampicina 600 mg/día, pirazinamida 1 500 mg/día, etambutol 750 mg/día, con evolución tórpida.

Las muestras para cultivo de BAAR fueron tratadas según las metodologías y técnicas establecidas para los Laboratorios de Micobacteriología.<sup>12,13</sup> Para el cultivo se utilizó el medio Löwenstein-Jensen; las muestras fueron incubadas a 37°C y las lecturas de los cultivos se realizaron semanalmente. A partir de las 3 a 4 semanas se observó la presencia de colonias pigmentadas de coloración amarillo-anaranjada, de crecimiento lento; la codificación de estos cultivos osciló entre 3 y 7 (Figuras 2A y 2B). Para confirmar la presencia de BAAR se realizó la tinción de Ziehl-Neelsen a partir de las colonias. Para la clasificación e identificación de la cepa aislada se utilizó la prueba bioquímica establecida.<sup>14,15</sup> La cepa micobacteriana aislada fue clasificada como perteneciente al Grupo II de Runyon (escotocromógeno) e identificada como *M. szulgai*. Para la confirmación diagnóstica se utilizó el análisis del patrón de las fracciones de ácidos micólicos micobacterianos por cromatografía en capa delgada; las fracciones obtenidas fueron: alfa-micolato, metoxi-micolato y ceto-micolato, además de la mancha perteneciente a los ésteres metílicos de ácidos grasos, patrón característico de *M. szulgai*.<sup>16,17</sup>

A partir de estos resultados se suspendió el tratamiento antituberculoso y se inició esquema terapéutico con rifampicina 600 mg/día, etambutol 750 mg/día, claritromicina 500 mg/día, por un año. El paciente comienza a evolucionar favorablemente, con notable mejoría de su estado general, respondiendo bien al tratamiento. El 8 de octubre de 2010 egresa clínicamente restablecido; se mantiene con seguimiento y control ambulatorio.

#### ■ Discusión

En las últimas décadas, las enfermedades producidas por micobacterias, denominadas micobacteriosis, han constituido y cons-



**Figura 2A.** Examen directo con presencia de BAAR. **Figura 2B.** Cultivo en medio Löwenstein-Jensen de colonias características de *M. szulgai*.

tituyen uno de los capítulos más importantes de las enfermedades infecciosas que afectan a los seres humanos. A este grupo de patógenos pertenecen dos de las enfermedades más antiguas y devastadoras que han afectado al hombre a lo largo de toda su historia, la tuberculosis y la lepra, pero desde hace más de 50 años comenzaron a describirse una serie de cuadros clínicos muy parecidos a la tuberculosis, pero producidos por otras especies de micobacterias. La importancia de estas infecciones, lejos de disminuir, continúa en claro aumento por diferentes razones. Existen más de 115 especies de micobacterias identificadas, de las que relativamente pocas producen compromiso pulmonar y, con menos frecuencia aún, compromiso ganglionar, como es el caso de *M. szulgai* que se presenta.<sup>18</sup>

La tuberculosis sigue siendo, al inicio de este nuevo milenio, la enfermedad infecciosa humana más importante que existe en el mundo. Esta vieja endemia, que acompaña a la especie humana desde hace milenios, no sólo puede ser considerada como la más terrible plaga que ha padecido la humanidad, sino que, aun hoy, se encuentra en el más absoluto descontrol epidemiológico, pudiendo observarse que las cifras de enfermos y fallecidos por esta causa siguen aumentando año tras año en todo el mundo.

Con respecto a las denominadas MNT, atípicas, ambientales u oportunistas, su reservorio homólogo puede ser el hombre enfermo, aunque la transmisión en los seres humanos no está comprobada, en tanto que el reservorio heterólogo son los animales domésticos, los invertebrados, los peces, los anfibios, los reptiles, las aves y los mamíferos, por lo que la transmisión puede realizarse por contacto y por consumo de carne, si bien las principales fuentes de infección son el suelo y el agua. Esta variabilidad de fuentes de infección precisamente es lo que dificulta el control epidemiológico.<sup>19-21</sup>

Durante muchos años, la descripción de las micobacteriosis era un hecho ocasional; la mayoría de los casos descritos se asociaban con pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia, sujetos con neoplasias, receptores de trasplantes, terapia prolongada con corticoides, bronquiectasias, etc. Sin embargo, después de la aparición de la infección por el VIH, la incidencia de micobacteriosis ha ido en constante aumento, incluso en los países desarrollados,



y aun en niños.<sup>22</sup> *Mycobacterium szulgai* se incluye en el grupo de las micobacterias ambientales, por su aislamiento ocasional de aguas estancadas, por ejemplo de piscinas y acuarios, y su bajísimo impacto epidemiológico en seres humanos al encontrarse en menos del 1% de todos los casos diagnosticados de MNT y no conocerse casos de transmisión de persona a persona.<sup>23-25</sup> Pero, a diferencia de otras MNT, esta especie micobacteriana produce enfermedad clínica en seres humanos y también se le reconoce con cierta frecuencia en animales.<sup>26</sup>

Hasta 1998, sólo se habían publicado 38 casos clínicos diagnosticados, sobre todo asociados con estados de inmunodepresión por neoplasias malignas o terapia inmunodepresora, pero más recientemente la pandemia de sida ha aumentado la frecuencia de informes de MNT, pues ya se indicaron no sólo como patógenos pulmonares, sino también en infecciones extrapulmonares y diseminadas. Sin embargo, es raro el informe de *M. szulgai* con compromiso ganglionar y pulmonar, lo que confirma el diagnóstico de enfermedad diseminada.<sup>9-11,27-32</sup>

En Cuba, Ferrá y col. (1996) describieron la presencia de *M. szulgai* con una baja frecuencia de aislamientos; ya en estudios más recientes realizados en nuestro laboratorio, no se informó aislamiento alguno de esta especie.<sup>33-34</sup>

*Mycobacterium szulgai* muestra susceptibilidad a la mayoría de los fármacos anti-tuberculosos convencionales, a quinolonas, macrólidos modernos y a la combinación de trimetoprima-sulfametoxazol y doxiciclina. No existen recomendaciones estándar de tratamiento, pero en la mayoría de los casos informados en el mundo se ha implementado tratamiento por uno a dos años con al menos tres fármacos, típicamente isoniacida, etambutol y

rifampicina. Sin embargo, recientemente se han informado cepas multidrogasresistentes.<sup>35-37</sup>

En este estudio se describe el primer caso informado en nuestro país de un paciente con sida que presentó infección simultánea pulmonar y ganglionar por *M. szulgai*. Queremos destacar lo atípico de las manifestaciones clínicas de este paciente, con coexistencia de infección diseminada pulmonar y ganglionar, a pesar de que su examen físico respiratorio fue negativo, al igual que su radiografía de tórax; sin embargo, todos los cultivos realizados fueron BAAR positivos. Este tipo de infección no es común, se encuentra sólo en pacientes que presenten alguna causa de deterioro en sus barreras inmunológicas, pacientes trasplantados, bajo terapia prolongada con corticoides y, especialmente, en los pacientes VIH/sida.<sup>37-38</sup> En Cuba, la incidencia de compromiso ganglionar por el género *Mycobacterium* es relativamente baja, lo que atribuimos a la aplicación de terapia antirretroviral de gran actividad en el marco de un buen Programa Nacional de Atención al paciente VIH/sida.<sup>39-40</sup>

Se demostró una vez más que el cultivo con identificación de BAAR en muestras de biopsias a partir de fragmentos de tejido ganglionar obtenidas quirúrgicamente es más sensible que cuando se realiza la toma de muestras por aspiración con aguja fina.

Estos resultados demuestran una vez más que se debe tener especial interés en todos los aislamientos micobacterianos, sobre todo provenientes de pacientes inmunodeficientes, en especial con enfermedad VIH/sida, pues el deterioro de su respuesta inmunológica puede permitir la aparición de formas diseminadas de infección por micobacterias atípicas, donde las consecuencias pueden ser fatales.

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

**Cómo citar este artículo:** Mederos Cuervo LM, Fleites González G, Banderas Tirado JF, Capó de la Paz V, de Armas Rodríguez Y, Acosta Suarez MA, Montoro Cardoso EH. Enfermedad diseminada por *Mycobacterium szulgai* con compromiso pulmonar y ganglionar en un paciente con sida. Salud i Ciencia 18(8):776-80, Mar 2012.

**How to cite this article:** Mederos Cuervo LM, Fleites González G, Banderas Tirado JF, Capó de la Paz V, de Armas Rodríguez Y, Acosta Suarez MA, Montoro Cardoso EH. Pulmonary infection and dissemination to cervical lymph nodes for *Mycobacterium szulgai* in AIDS patient. Salud i Ciencia 18(8):776-80, Mar 2012.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

## Bibliografía

1. Caminero JA. Micobacterias atípicas. BSCP Can Ped 25:237-248, 2001.
2. Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. Clin Chest Med 23:553-567, 2002.
3. Casal MM, Casal M. Las micobacterias atípicas como patógenos emergentes. Enf Emerg 2:220-230, 2000.
4. Marks J, Jenkins PA, Tsukamura M. *Mycobacterium szulgai*: A new pathogen. Tubercle 53:210-214, 1972.
5. Schaefer WB, Wolinsky E, Jenkins PA, Marks J. *Mycobacterium szulgai*, a new pathogen: Serologic identification and report of five new cases. Am Rev Respir Dis 108:1320-1326, 1973.
6. Davidson PT. *Mycobacterium szulgai*: a new pathogen causing infection of the lung. Chest 69:799-801, 1976.
7. Dylewski JS, Zackon HM, Latour AH, Berry GR. *Mycobacterium szulgai*: an unusual pathogen. Rev Infect Dis 9:578-80, 1987.
8. Benator DA, Kan V, Gordin FM. *Mycobacterium szulgai* infection of the lung: Case report and review of an unusual pathogen. Am J Med Sci 313:346-350, 1997.
9. Tortoli E, Besozzi G, Lacchini C, Penati V, Simonetti MT, Emler S. Pulmonary infection due to *Mycobacterium szulgai*, case report and review of the literature. Eur Respir J 11:975-7, 1998.
10. Manalac TC, Bonilla H. Disseminated *Mycobacterium szulgai* infection. Case report and review of literature. Infect Dis Clin Pract 15:341-4, 2007.
11. Tape D, Langmann P, Zilly M, Klinker H, Schmaus-

12. Organización Panamericana de la Salud. MANUAL para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía técnica. Parte 1 Baciloscopia, 2008.
13. Organización Panamericana de la Salud. MANUAL para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía técnica. Parte 2 Cultivo, 2008.
14. Casal M, Guerrero A, Martín N, Moreno S, Nogales MC. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. Picazo JJ, editor. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 1999; 14-6.
15. Casal M. Microbiología de las Enfermedades Infecciosas ocasionadas por Micobacterias. www.seimc.org/control/revi\_Micobac/bkrev.html 08/12/2005.
16. Leite QF, Souza WO, Leite RA. Identification of mycobacteria by thin layer chromatography analysis of mycolic acid and conventional biochemical method; Four years of experience. Mem Inst Oswaldo Cruz 93:801-805, 1998.
17. Mederos LM, Frantz JL, Perovani MA, Montoro E. Identificación de Micobacterias no tuberculosas en pacientes VIH/sida por métodos convencionales y de las fracciones de ácidos micólicos. RSMV 27:50-53, 2007.
18. Taiwo B, Glassroth J. Nontuberculous mycobacterial lung diseases. Infect Dis Clin North Am 24:769-89, 2010.
19. Caminero Luna, JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas; Capítulo 4; Epidemiología de la tuberculosis:25-50, Unión Internacional Contra la

20. Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), París Francia; 2003.
21. Horschburgh R. Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Sem Res Infect 11:244-251, 1996.
22. Le Dantec C, Duguet JP, Montiel A, Dumoutier N, Dubrou S, Vincent V. Occurrence of *Mycobacterium szulgai* in water Distribution Systems. Appl Environ Microbiol 68:5318-5325, 2002.
23. Marsollier L, Robert R, Aubry J, Saint André JP, Kouakou H, Legras P, Manceu AL, Mahaza C, Carbonnelle B. Aquatic insects as a Vector for *Mycobacterium szulgai*. Appl Environ Microbiol 68:4623-4628, 2002.
24. Medina MV, Sauret J, Caminero L. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. Med Clin (Barc) 113:621-630, 1999.
25. Dylewski JS, Zackon HM, Latour AH, Berry GR. *Mycobacterium szulgai*: an unusual pathogen. Rev Infect Dis 9:578-80, 1987.
26. Van Ingen J, Boeree MJ, de Lange WCM, de Haas PEW, Dekhuijzen R, van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium szulgai* in The Netherlands. Clin Infect Dis 46:1200-5, 2008.
27. Katoh V M: Infections due to non-tuberculous mycobacteria (NTM). Indian J Med Res 120:290-304, 2004.
28. Gunn-Moore D, Dean R, Shaw S: *Mycobacterium szulgai* in cats and dogs. In Practice 32:444-452, 2010.
29. Brown-Elliot BA, Griffith De, Wallace RJ. New described emerging human species of nontuberculous mycobacteria. Infect Dis Clin N Am 16:187-220, 2002.
30. Sánchez-Alarcós J, Miguel-Díez J, Bonilla, Sicilia JJ, Alvarez-Sala JL. Pulmonary infection due to *Mycobacterium szulgai*. Respiration 70:533-6, 2003.

Resúmenes de novedades seleccionadas por el Comité de Redacción y los especialistas que integran la dirección científica de SIIC. Las fuentes de los artículos forman parte de SIIC Data Bases\*, cuyo repositorio se compone por alrededor de 150 000 documentos publicados en 2 500 fuentes estratégicas\*\*, cifras éstas en constante crecimiento.



## Conceptos y cifras

Las ilustraciones de Conceptos y cifras corresponden a detalles de una tabla médica de la etnia waunana (Colombia).

### Mieloma múltiple

El tratamiento del mieloma múltiple está dirigido principalmente a mejorar la supervivencia media, que actualmente es de 4 a 5 años. Sin embargo, un desafío importante al respecto es que los pacientes con cáncer pueden presentar neoplasias secundarias, cuya incidencia estimada va del 1% al 15% [*Leukemia & Lymphoma* 52(2):247-259].

### Infecciones y trasplante

Las infecciones bacterianas representan la causa aislada más frecuente de mortalidad asociada con procesos infecciosos en los individuos con trasplante alogénico de células hematopoyéticas [*Bone Marrow Transplantation* 45(4):675-681].

### Antirretrovirales en el embarazo

Los antirretrovirales se administran a las embarazadas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) para prevenir la transmisión vertical y para preservar la salud de la mujer [*Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)* 54(4) -381].

### Reflujo faringolaríngeo

La administración prolongada de rabeprazol parece asociarse con la optimización de los síntomas asociados con la enfermedad por reflujo faringolaríngeo. Esta afección se atribuye al reflujo de contenido gástrico (ácido, pepsina, jugos biliares) en la luz de la laringe y la faringe [*European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 268(6):863-9].

### Obesidad con peso normal

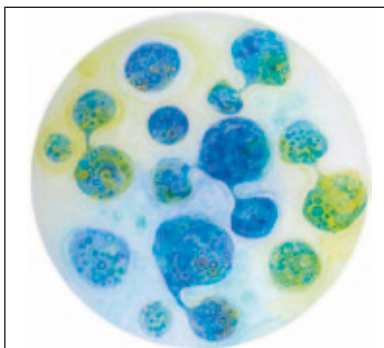
Ha surgido el concepto de obesidad con peso normal, que se define a partir de un índice de masa corporal normal pero con un elevado porcentaje de grasa corporal. Este síndrome se asocia con mayores niveles de riesgo cardiovascular, aunque los portadores no suelen presentar niveles aumentados de marcadores hepáticos o de inflamación [*Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* 20(9):669-675].

### Insomnio y depresión

El insomnio puede presentarse en forma aislada o en comorbilidad con otras entidades como la depresión. Según lo hallado en diferentes estudios, el insomnio es un indicador de riesgo de depresión. También se informó una asociación entre el insomnio y el riesgo de ansiedad [*Sleep Medicine Reviews* 14(4):227-238].

## Detectan alta resistencia de *Bacteroides fragilis* a los antibióticos

*Clinical Microbiology and Infection* 17(3):371-379, Mar 2011



Estocolmo, Suecia

La sensibilidad de *Bacteroides fragilis* a diferentes antibióticos muestra amplias variaciones geográficas.

*B. fragilis* es el microorganismo anaerobio identificado con mayor frecuencia como causa de infecciones intraabdominales, infecciones de heridas quirúrgicas e infecciones de piel y tejidos blandos y, junto a otras bacterias aerobias y anaerobias, forma parte de la flora normal del colon.

Las infecciones por gérmenes anaerobios, incluyendo *B. fragilis*, ya sean monomicrobianas o polimicrobianas, suelen tratarse de manera empírica de acuerdo con la susceptibilidad obtenida en diferentes estudios clínicos y microbiológicos. La identificación de especies de bacterias anaerobias suele ser dificultosa y por esta razón, los tratamientos se efectúan con antibióticos que cubran gérmenes aerobios y anaerobios sin recurrir a métodos de cultivo, identificación y susceptibilidad a los antimicrobianos. Además, la sensibilidad de las bacterias anaerobias varía notoriamente según las diferentes regiones consideradas.

En el presente trabajo, los autores evaluaron la susceptibilidad de los aislamientos de *B. fragilis* en trece diferentes países de Europa. Los índices de resistencia se valoraron de acuerdo con el EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*). Todos los aislamientos de gérmenes anaerobios considerados para este estudio tuvieron importancia y relevancia clínica. *B. fragilis* fue el germen anaerobio identificado con mayor frecuencia con casi un 73% de los aislamientos. Las infecciones más comunes incluyeron las intraabdominales, de heridas quirúrgicas, bacteriemias y lesiones del pie diabético con el 62% de los aislamientos. Los autores detectaron altos niveles de resistencia para ampicilina (concentración inhibitoria mínima [CIM]  $\geq$  64 mg/l) en el 44.5% de los aislamientos, lo que

significó un acentuado incremento en el porcentaje de cepas resistentes a este antimicrobiano en los últimos 20 años (16%).

En otro orden, los autores señalan que la combinación de piperacilina con tazobactam mostró menor porcentaje de cepas resistentes en comparación con amoxicilina/ácido clavulánico (3.1% contra 10.4% de aislamiento resistente, en orden respectivo). Los autores llaman la atención sobre el importante incremento de la resistencia de los aislamientos de *B. fragilis* frente a un gran número de antimicrobianos, incluyendo ceftioxitina, clindamicina y moxifloxacina con porcentajes de 17.2%, 32.4% y 13.6%, en el orden enunciado.

De la misma forma, los investigadores agregan que los índices más bajos de resistencia se comprobaron frente a imipenem, metronidazol y tigeciclina, con porcentajes de 1.2%, < 1% y 1.7% en orden respectivo. Se destaca que las cepas no susceptibles a imipenem y metronidazol presentaron altos niveles de resistencia a los otros antibióticos evaluados. También se comprobaron diferencias geográficas en los índices de resistencia; en los países escandinavos, la resistencia a moxifloxacina fue del 21.4% de las cepas de *B. fragilis* en comparación con 5.4% en los países del Mediterráneo; en cambio, con clindamicina los porcentajes de resistencia fueron mucho más altos en la región mediterránea que en Escandinavia (41.8% contra 22.5%, respectivamente). La resistencia a piperacilina/tazobactam también fue más elevada en los países escandinavos. Los autores concluyen llamando la atención sobre el pronunciado incremento de la resistencia de cepas de *B. fragilis* a los antimicrobianos antianaeróbicos observada en los últimos 20 años en diferentes áreas de Europa.

Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/insic.php/122555](http://www.siic.salud.com/dato/insic.php/122555)

## Analizan los factores de riesgo para las complicaciones biliares del trasplante hepático

*Journal of the Formosan Medical Association* 110(3):183-189, Mar 2011

Taipei, Taiwán

Las complicaciones biliares, fundamentalmente la fístula y la estenosis, son halladas con frecuencia luego de un trasplante hepático (TH) y se asocian con diferentes factores de riesgo. Dado que el abordaje no quirúrgico de estas complicaciones suele ser exitoso, la cirugía debe reservarse para aquellos pacientes en los que falla el tratamiento conservador.

\* SIIC DB clasifica y produce información en tres idiomas (español, portugués e inglés). Es la única de origen iberoamericano citada junto a Medline, Science Citation Index, Embase y otras bases de renombre internacional.

\*\* Consulte la Lista Maestra de Revistas de SIIC en [www.siic.salud.com/lmr/listamrev.php/lmf](http://www.siic.salud.com/lmr/listamrev.php/lmf)

En las últimas décadas, los adelantos en la técnica quirúrgica, la inmunosupresión y la conservación de órganos han convertido al TH en el tratamiento definitivo para la enfermedad hepática en etapa terminal. Sin embargo, las complicaciones biliares posquirúrgicas continúan siendo el "talón de Aquiles" del procedimiento. Los datos actuales arrojan una tasa de entre el 9% y el 32% para dichas complicaciones.

La coledococoleodostomía con tubo en T ha sido una técnica muy utilizada desde la década de 1980. El tubo en T permite un fácil acceso para la colangiografía, pero ha sido asociado con una alta tasa de complicaciones biliares. Por su parte, la endoprótesis recta intrahepática (ERIH) parece brindar mejores resultados que la técnica del tubo en T, pero aún se requieren más ensayos para evaluar su eficacia.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio para determinar los distintos factores de riesgo asociados con las complicaciones biliares posteriores a un trasplante hepático. Con este objetivo, se realizó una revisión retrospectiva de 253 pacientes, con una edad comprendida entre los 4 meses y los 65 años. En cada caso, se registró el sexo, la edad al momento del trasplante, la etiología, el tipo de donante, el tiempo de isquemia, los métodos de anastomosis, el uso de tubo en T o de ERIH, el tipo de inmunosupresores y la presencia de rechazo. Las complicaciones biliares fueron documentadas mediante colangiografía o tomografía computarizada. Específicamente, la fístula biliar y la estenosis biliar fueron las complicaciones analizadas en búsqueda de posibles factores de riesgo.

Según los resultados del estudio, el 17% del total de pacientes presentó complicaciones biliares. La tasa de fístula biliar fue del 7.9%, mientras que la de estenosis biliar fue del 6.7%. En un análisis univariado, la mayor edad, la presencia de donante cadavérico y el uso de tubo en T se asociaron con un riesgo mayor de fístula biliar, mientras que el uso de ERIH resultó ser un factor protector. Según el análisis de variables múltiples, la mayor edad y el uso de tubo en T fueron los únicos factores de riesgo independientes asociados con la presencia de fístula biliar. El aumento del riesgo de fístula relacionado con una mayor edad se explica por el hecho de que esta complicación se produce frecuentemente en la coledococoleodostomía, procedimiento que se realiza habitualmente en los adultos, pero no en los pacientes en edad pediátrica.

Por otra parte, el sexo masculino, la presencia de donante vivo y el rechazo se asociaron con una tasa más alta de estenosis biliar. En este caso, el análisis de variables múltiples halló como único factor de riesgo independiente al rechazo, lo cual es coherente, ya que el proceso inflamatorio desencadenado por éste genera proliferación de miofibroblastos, con la consecuente estenosis. Asimismo, el sexo femenino resultó ser el único factor protector para la estenosis biliar.

Se observó una diferencia significativa en el tiempo de aparición de la fístula biliar, en comparación con la de la estenosis biliar, ya que la primera ocurrió antes que la segunda ( $70.3 \pm 37.3$  días y  $328.9 \pm 472.0$  días, respectivamente).

Como opciones de tratamiento inicial de las complicaciones biliares se utilizó con mayor frecuencia el drenaje por colangiografía transhepática percutánea (62.8%) y el drenaje externo continuo (20.9%); sólo el 14% se resolvió mediante tratamiento quirúrgico. La tasa global de éxito fue del 62.7% (64.9% para el tratamiento no quirúrgico y 50% para el quirúrgico).

En síntesis, las complicaciones biliares siguen siendo una causa significativa de morbilidad en pacientes con TH. Se ha sugerido una mejoría en la técnica al implementar la ERIH en comparación con el tubo en T. Además, los autores destacan que se han obtenido resultados satisfactorios con el abordaje no quirúrgico de las complicaciones. Por último, se plantea la necesidad de futuras investigaciones sobre distintos temas relacionados con los factores de riesgo identificados.

 Información adicional en [www.siiic.com/dato/insiiic.php/123318](http://www.siiic.com/dato/insiiic.php/123318)

## La incidencia de asma infantil se relaciona con la exposición a violencia social

European Respiratory Journal  
36(6):1400-1409, Dic 2010



Boston, EE.UU.

Se observó que la exposición a violencia social se asocia con un mayor riesgo de padecer asma infantil, controlando variables individuales y propias de cada vecindario. El incremento de la incidencia en niños con ascendencia africana no pudo ser justificado por los factores en estudio. Evidentemente, esta afección requiere una intervención más allá del enfoque biomédico, prestando atención a las condiciones sociales.

En los Estados Unidos, la población que habita en zonas urbanas de menores recursos cuenta con una tasa de incidencia de asma más elevada y una mayor morbilidad en comparación con los habitantes de zonas más pudientes y de zonas rurales. Estas diferencias no pueden ser explicadas completamente por las distintas características medioambientales de cada lugar. El contexto social en que crece un niño

es reconocido como un importante factor que potencia o interfiere con su desarrollo, tanto como otros agentes de características físicas. Esto podría relacionarse con la comprobada asociación entre el estrés psicológico y la incidencia de asma infantil. La violencia social, una vez instaurada, es considerada un factor de estrés determinante que se observa en varios barrios empobrecidos. Por ejemplo, en un estudio realizado en una zona marginal de Chicago, el 42% de los niños encuestados, de entre 7 y 13 años, había presenciado un evento de violencia con armas de fuego. La vivencia de un acto delictivo afecta negativamente la capacidad cognitiva, emocional y social de un niño. Algunos autores asocian la exposición a la violencia social con alteraciones en la respuesta al estrés psicológico, entre ellas una exagerada elevación de la presión arterial, frecuencia cardíaca y secreción de cortisol. Estas manifestaciones predisponen a otras morbilidades que se presentan en el largo plazo.

Varios estudios sostienen que el asma es una afección íntimamente ligada a la presencia de un entorno estresante. El grado de exposición se relaciona con cantidad de días con síntomas, la tasa de hospitalización y un mayor riesgo de padecer sibilancias a edades tempranas. Si bien pareciera haber una relación clara entre el ambiente social y la expresión de la afección respiratoria, es difícil comprobarlo científicamente. Se deben tener en cuenta otros factores influyentes, como por ejemplo las características del ámbito familiar. Otro factor a considerar es el estado estructural de la zona en estudio; este punto es problemático ya que la violencia social suele encontrarse en barrios en los que se conjugan otros factores que influyen negativamente, tales como construcciones de mala calidad, desórdenes sociales y una baja eficacia en las iniciativas comunitarias. Además, es común que también se presenten agentes físicos desencadenantes, como la polución del aire.

En este trabajo se investigó la posible asociación entre exposición a violencia social e incidencia de asma infantil, controlando otras variables de confusión, tanto a nivel social como personal.

Fueron incluidos 2 071 niños, que tenían desde pocos meses hasta 9 años de edad, y que participaron del Programa de Desarrollo Humano en los Barrios de Chicago, un estudio longitudinal para analizar los factores individuales y sociales de desarrollo de la población.

Se realizó una estimación mediante modelos de regresión logística para determinar la probabilidad de incidencia de asma, controlando variables de tipo personal (edad, sexo, raza, nivel socioeconómico, antecedentes familiares de asma y prevalencia de violencia doméstica), de tipo social (concentración urbana, ineficacia en las iniciativas comunitarias y alteraciones sociales) y otros factores influyentes como la presencia de madre fumadora y el tipo de alimentación durante la lactancia.



## Conceptos y cifras

### Neurocisticercosis medular

Como consecuencia de su baja prevalencia, el enfoque de la neurocisticercosis medular no se ha definido por completo, si bien se recomienda el abordaje quirúrgico [*Canadian Journal of Neurological Sciences* 37(6):878-880].

### Tumores testiculares

El tumor testicular de células germinales se presenta en adultos jóvenes. Si bien es extremadamente maligno, puede curarse en hasta el 80% de los casos, incluso en estadios avanzados. En los países occidentales es la neoplasia más frecuente en los hombres de 15 a 35 años [*Journal of the Chinese Medical Association* 73(7):343-352].

### Cafeína y vejiga hiperactiva

Luego de la ingesta de cafeína, se encontró que el volumen en la fase de llenado vesical disminuyó al primer momento de deseo de micción y al momento de deseo normal de micción; en ambos casos las diferencias resultaron significativas en comparación con los parámetros registrados luego de la ingesta de agua únicamente [*Urology Annals* 3(1):14-18].

### Faringitis aguda

La faringitis aguda, las infecciones de la faringe o de faringe y amígdalas son muy comunes en niños y adolescentes. La etiología más frecuente es la viral, pero el estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHGA) es causa del 37% de los episodios agudos en mayores de 5 años [*Italian Journal of Pediatrics* 37(1):10].

### Cáncer de mama metastásico

Hay pocas opciones terapéuticas en los casos de cáncer de mama metastásico (CMM) resistente a antraciclinas y taxanos, con tasas de respuesta del 10% al 30% y una supervivencia global de entre 6 y 12 meses. En este tipo de pacientes, la ixabepilona más capecitabina fue superior a la capecitabina sola en un estudio aleatorizado de fase III. [*Breast Cancer Research and Treatment* 122(2):409-418].

### Estatinas

Las estatinas son drogas utilizadas para disminuir los niveles de colesterol. Sin embargo, su uso en dosis altas se asocia con alteraciones como aumento de las transaminasas hepáticas y de la incidencia de miopatía [*Lancet* 376(9753):1658-1669].

### Histiocitoma benigno de laringe

El histiocitoma fibroso benigno de la laringe —un tumor muy infrecuente— puede ocasionar obstrucción aguda de la vía respiratoria superior que obliga al tratamiento de urgencia [*Lung India* 27(3):183-184].

Se observó que la probabilidad de adquirir asma infantil se incrementó ante la presencia de violencia social de grado elevado (*odds ratio* [OR] 1.6) y de grado moderado (OR 1.56), en relación con un grado de exposición leve. Al analizar el efecto de todas las variables en conjunto se observó que el riesgo de adquirir la enfermedad fue mayor en niños de ascendencia africana.

Se observó una asociación significativa entre el grado de exposición a violencia social y la incidencia de asma infantil. La implementación de medidas político-sociales es una herramienta necesaria para abordar esta afección, más allá del enfoque biomédico.

Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/121115](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/121115)

## Los factores paternos y maternos que afectan el peso neonatal y placentario

*Journal of Perinatal Medicine* 39(1):27-34, 2011

Groningen, Países Bajos

Las tasas de obesidad y sobrepeso infantiles están en aumento. La gestación y los primeros meses de vida son los momentos más importantes para la determinación del estado nutricional y hormonal futuro. El peso de nacimiento es uno de los factores que influyen en el peso corporal de los niños. Asimismo, tanto el peso neonatal como el peso placentario favorecen la aparición de hipertensión arterial en la edad adulta. Sin embargo, no está totalmente claro de qué manera estos parámetros producen consecuencias a largo plazo.

El alto peso neonatal se relaciona con un aumento del índice de masa corporal (IMC) en la niñez y en la adultez, a expensas de la masa corporal magra. Por el contrario, un bajo peso neonatal producirá un incremento de la proporción de masa adiposa y de la obesidad central.

Dado que actualmente las estrategias de tratamiento para la obesidad y el sobrepeso no son del todo eficaces, sería útil poder prevenir estos problemas. Uno de los enfoques podría ser a partir del control del peso neonatal y placentario. Por ello, los autores de este trabajo estudiaron los factores maternos y paternos que podrían relacionarse con estos valores.

Este ensayo se llevó a cabo con datos de 2 947 niños nacidos en una provincia de Holanda entre abril de 2006 y abril de 2007. Se reclutó a las madres en el tercer trimestre de embarazo. Solamente se excluyeron los recién nacidos mellizos o gemelos.

Los datos recabados fueron: 1) de los padres: edad, nivel socioeconómico, peso, talla, hábitos dietarios, tabaquismo, antecedentes personales, características y trastornos de la gestación, peso neonatal de ambos padres, IMC materno previo al embarazo, ganancia de peso durante la

gestación, actividad física, diabetes, hipertensión, enfermedad tiroidea, hipercolesterolemia y depresión antes del embarazo o durante éste; 2) de los niños: peso neonatal y peso placentario.

De los 2 947 niños evaluados, el 52.3% eran varones y el 5.6% fueron prematuros. La edad gestacional promedio de término fueron 39.8 semanas. El peso neonatal promedio fue de 3 557 g, y el peso placentario promedio fue de 644 g.

Los factores paternos que se asociaron positivamente con el peso placentario fueron el IMC y el peso de nacimiento. Los factores maternos que se relacionaron con el peso placentario fueron: 1) asociación positiva: edad, IMC, ganancia de peso durante el embarazo, número de partos, peso de nacimiento, diabetes, hipertensión y depresión; 2) asociación negativa: tabaquismo durante el embarazo. Los expertos destacan los parámetros maternos que fueron predictores independientes del peso placentario: la placenta aumentó 3.6 g por cada 1 kg/m<sup>2</sup> adicional en el IMC materno, 49 g por cada 1 kg adicional de peso de nacimiento materno, y 63 g en madres diabéticas.

El peso neonatal se relacionó con el peso placentario. Por cada 100 g de incremento en el peso de la placenta, los neonatos pesaron 63 g más ( $p < 0.001$ ). El tabaquismo paterno en presencia de la embarazada tuvo una asociación negativa con el peso neonatal. Los factores maternos vinculados positivamente con el peso del neonato fueron los mismos que los ligados al peso placentario, con la excepción de la hipertensión y la depresión. En cuanto a los factores maternos negativos para el peso neonatal, estos fueron el tabaquismo, el nivel socioeconómico bajo y la hipertensión. También se encontraron factores maternos predictores independientes del peso neonatal: éste disminuyó 364 g en hijos de madres fumadoras y aumentó 10 g por cada 1 kg adicional de aumento de peso materno durante el embarazo, 181 g por cada 1 kg extra de peso de nacimiento materno y 420 g en madres diabéticas.

De aquí se desprende que la mayor parte de los factores que alteran el peso de la placenta también interfieren con el peso neonatal. Un dato interesante es que el tabaquismo materno predijo el peso neonatal pero no el placentario. Esto sugiere que el tamaño de la placenta no se relaciona con su funcionamiento, y que el tabaco afecta principalmente la función placentaria.

De todos los factores que influyen en el peso placentario y neonatal, los más modificables durante el embarazo son el tabaquismo y la ganancia de peso. Es difícil diseñar estrategias que apunten a los demás predictores. Sin embargo, es importante tener en cuenta que todos ellos pueden favorecer la aparición de sobrepeso y obesidad más adelante en la vida de estos niños.

Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/121122](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/121122)

## Estudian el perfil de seguridad de la vacuna contra la influenza A (H1N1)

New England Journal of Medicine 364(7):638-647, Feb 2011



Beijing, China

Los investigadores afirman que la vacuna contra la influenza A (H1N1) es segura y no se asocia con riesgo de presentar el síndrome de Guillain-Barré.

Durante la vacunación contra la fiebre porcina de 1976 y 1977 se registraron muchos casos de síndrome de Guillain-Barré, por lo cual los profesionales de la salud supusieron que existía una relación entre la vacuna y dicha enfermedad. Por ello, el sistema de salud de China estableció un sistema de vigilancia pasiva luego de la aplicación masiva de la vacuna contra la influenza H1N1 que se realizó entre setiembre de 2009 y marzo de 2010.

La vacuna fue aplicada a las personas que trabajaban en contacto con el público, a estudiantes y maestros de todos los niveles escolares, a sujetos con enfermedades crónicas y a todos aquellos individuos en riesgo de contraer la infección. Las contraindicaciones para la vacunación incluyeron la intolerancia o alergia a los componentes de la vacuna, a la gentamicina, al formaldehído o al timerosal, enfermedad febril de inicio reciente, antecedentes de síndrome de Guillain-Barré, epilepsia mal controlada o trastornos neurológicos progresivos.

A todos los vacunados se les indicó que informaran cualquier evento adverso que presentaran luego de la vacunación. Los eventos adversos fueron definidos como cualquier complicación médica causada por la vacuna que implicara internación, discapacidad permanente, enfermedad con amenaza de vida o muerte. Dichas complicaciones fueron clasificadas en cinco categorías: reacciones a la vacuna (comunes y leves o raras y graves), errores del programa, enfermedades fortuitas, reacciones psicogénicas y eventos no clasificables.

Con los datos recabados se estimó la tasa de eventos adversos informados por medio de la división del número de eventos adversos registrados sobre la cantidad de dosis de vacuna administradas.

En total, se aplicaron 89.6 millones de dosis de vacuna antigripal H1N1, y se informaron 8 067 eventos adversos. La tasa de eventos adversos fue de 90 por cada millón de dosis aplicadas. De las 8 067 complicaciones, el 81.2% correspondió a reacciones a la vacuna. Este 81.2% estuvo compuesto por un 67.8% de reacciones comunes y leves y un 13.4% de reacciones raras y graves. El resto de los eventos adversos fueron:

13.2% de enfermedades fortuitas, 5.1% de reacciones psicogénicas y 0.5% de eventos no clasificables. La mayoría de los eventos adversos se observaron dentro de las primeras 24 horas luego de la aplicación de la vacuna. Por otra parte, se produjeron diez fallecimientos. En nueve casos se encontraron factores predisponentes como insuficiencia cardíaca, malformaciones renales y cirrosis. En un caso no se pudo descubrir antecedente médico alguno que pudiera explicar el deceso.

En total se detectaron once casos de síndrome de Guillain-Barré; ocho de ellos se clasificaron como reacciones a la vacuna, uno como enfermedad fortuita y dos como eventos inclasificables. La tasa de episodios de síndrome de Guillain-Barré fue de 0.1 caso por cada millón de dosis. No hubo episodios de parálisis flácida asociados con la vacuna.

De acuerdo con los resultados de este estudio, la mayoría de los eventos adversos observados luego de la vacunación fueron leves. La tasa de eventos adversos graves fue de 8 por cada millón de dosis aplicadas.

Dado que los investigadores evaluaron casi 90 millones de dosis administradas, consideran que este trabajo tuvo el poder necesario para detectar los posibles eventos adversos raros o poco frecuentes. La limitación más importante probablemente haya sido el sistema de registros dependiente de los vacunados, que además no obligaba a declarar los eventos leves como fiebre de pocos grados o reacciones locales leves, con lo cual podría existir algún sesgo por subregistro.

Luego de analizar cuidadosamente los datos, los expertos informaron que la vacuna contra la influenza A H1N1 tiene un perfil de seguridad razonable, y que no se debería desestimar su aplicación por temor a que los pacientes presenten síndrome de Guillain-Barré, dado que no se ha comprobado que se incremente el número de casos de esta enfermedad luego de la vacunación.

Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/insici.php/121095](http://www.siicsalud.com/dato/insici.php/121095)

## La infección por HTLV-1 no modifica el pronóstico de los pacientes receptores de trasplante renal

Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 22(4):670-674, Jul 2011

Mashhad, Irán

La infección latente por el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) no parece asociarse con un peor pronóstico en los pacientes receptores de trasplante renal, al menos a corto plazo.

Se considera al HTLV-1 como el patógeno asociado con diversas afecciones, entre las que sobresalen la mielopatía y la leucemia de linfocitos T del adulto. El HTLV-1 se caracteriza por un período de latencia prolongado y las vías de transmisión reconocidas incluyen las transfusiones, la vía transplacen-

taria, el contacto sexual y el trasplante de órganos. Dado que los pacientes trasplantados requieren la administración de fármacos inmunosupresores, se postula que esta terapia podría reducir el período de latencia o incrementar el riesgo de complicaciones asociadas con HTLV-1.

En función de la información disponible, los autores presentan los resultados del análisis de dos grupos de individuos. En una primera cohorte, de 76 pacientes adultos en hemodiálisis, se evaluó la prevalencia de serología positiva para HTLV-1. En un segundo grupo de individuos receptores de trasplante renal se examinaron de modo retrospectivo las historias clínicas para la identificación de diez pacientes HTLV-1 positivos y otros diez sujetos HTLV-1 negativos. Se obtuvo información acerca de la edad a la intervención, el sexo, el esquema de inmunosupresores, los niveles iniciales y posteriores de creatinina plasmática, el tipo de donante, la serología para HTLV-1 en donantes y receptores y la incidencia de enfermedades asociadas con la actividad del virus.

Entre los individuos infectados, se reconocieron dos casos en los cuales tanto el donante como el receptor tenían serología positiva; en ambas situaciones, se trataba de miembros de un mismo grupo familiar. Los restantes ocho receptores HTLV-1 positivos habían tenido donantes con serología negativa. Sólo uno de los diez pacientes trasplantados requirió un segundo trasplante renal a los 89 meses de la primera intervención, como consecuencia de nefropatía crónica del injerto.

Por otra parte, la prevalencia de sujetos HTLV-1 positivos en el primer grupo, integrado por pacientes en hemodiálisis crónica, se estimó en 3.8%. Los autores hacen hincapié en que ninguno de los individuos con serología positiva para HTLV-1 presentó mielopatía o leucemia de linfocitos T durante el seguimiento.

En las naciones con elevada prevalencia de infección por HTLV-1, se describe una mayor proporción de pacientes seropositivos con insuficiencia renal terminal. En el presente análisis, realizado en una región iraní de alta prevalencia, la proporción de individuos infectados fue de 3.8%. Se discute acerca de la mayor probabilidad de estos pacientes para presentar una reducción del período de latencia, una exacerbación de la actividad viral o un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante renal. No obstante, en esta casuística no se identificaron enfermedades asociadas con HTLV-1 durante un período de observación de 1 a 6 años.

Los investigadores señalan que, sobre la base de los resultados obtenidos, los individuos HTLV-1 positivos con insuficiencia renal crónica terminal podrían considerarse como candidatos adecuados para un trasplante. Advierten que se requieren más trabajos para definir si estas afirmaciones pueden sostenerse a largo plazo.

Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/insici.php/126765](http://www.siicsalud.com/dato/insici.php/126765)

Remita su carta a [expertos.siic@siicsalud.com](mailto:expertos.siic@siicsalud.com). El estilo de redacción puede consultarse en [www.siicsalud.com/instrucciones\\_sic\\_web.html](http://www.siicsalud.com/instrucciones_sic_web.html)

## Reanimación cardiopulmonar pediátrica

Sr. Editor:

El artículo *Proponen Nuevas Recomendaciones para la Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica*<sup>1</sup> en el cual se analizan las nuevas normativas del *International Liaison Committee on Resuscitation* (ILCOR) publicadas en octubre de 2010 tienen puntos interesantes que merecen ser destacados. En primer lugar, el establecimiento de una nueva secuencia universal sencilla para el paro cardiorrespiratorio, aplicable tanto a adultos como a niños y lactantes. El cambio fundamental es la modificación del clásico ABC (vía aérea, ventilación, circulación) por CAB (circulación, vía aérea, ventilación). Esta secuencia, que se inicia con las compresiones torácicas, es especialmente útil para los reanimadores inexpertos que no se sienten seguros con la ventilación. El segundo aspecto a destacar es el uso precoz de la vía intraósea en caso de imposibilidad de acceso a una vía intravenosa. Resta definir si estas recomendaciones serán aplicadas en nuestro país.

Marcela Carla Moris  
Médica Pediatra  
Buenos Aires, Argentina

1. Salud i Ciencia 18(3):247-51, May 2011

## Tratamiento del dolor

Sr. Editor:

En el trabajo *Evalúan la Seguridad y la Eficacia de la Pregabalina en Pacientes con Dolor Central Posterior a un Accidente Cerebrovascular*<sup>1</sup> se concluye que, si bien con la pregabalina no se lograron resultados estadísticamente significativos en relación con el síntoma dolor en pacientes con DCPACV, el efecto positivo en las comorbilidades es de relevancia para mejorar su calidad de vida. Por lo tanto, este fármaco debería estar entre las opciones posibles cuando se requiere abordar a estos individuos más allá de su síntoma de dolor. Se requieren más estudios que clarifiquen la relación entre la pregabalina, el placebo y el alivio del dolor en pacientes con DCPACV.

Andrés Zubrzycki  
Médico Psiquiatra y Legal  
Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano  
Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
1. [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128254](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/128254)

## Linfadenectomía combinada

Sr. Editor:

Con referencia al trabajo *Analizan la Supervivencia tras la Linfadenectomía Combinada en el Carcinoma de Endometrio*<sup>1</sup>, deseo señalar que el tamaño tumoral, el grado histológico, el nivel de infiltración y el compromiso ganglionar son elementos predictivos importantes en el carcinoma de endometrio. La decisión de ampliar la búsqueda

queda ganglionar se basa en el diagnóstico intraoperatorio realizado por el anatomopatólogo, quien evalúa las características antes mencionadas. Se describieron casos de metástasis paraaórticas que "saltan" los ganglios pelvianos dificultando la estadiación quirúrgica. Este trabajo muestra la importancia en la supervivencia de las pacientes, y presenta una búsqueda exhaustiva del compromiso ganglionar.

Martín Bértoli  
Hospital J. M. Cullen  
Santa Fe, Argentina  
1. [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/113251](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/113251)

## Medicos Residentes

Sr. Editor:

Me resultó sumamente interesante el artículo *Analizan el impacto de la privación de sueño en los médicos residentes*<sup>1</sup> publicado en la revista.

Las exigencias horarias a las que se ven sometidos actualmente los médicos en formación suelen alcanzar dimensiones extremas. La falta de sueño por largas horas no sólo afecta el rendimiento intelectual, sino también las habilidades motrices. A su vez, la privación de sueño crónica genera déficit de atención, con un efecto claramente negativo sobre el rendimiento laboral, la vida personal y la motivación de los profesionales de la salud, lo que repercute directamente sobre su capacidad de aprendizaje. Asimismo, se sabe que la restricción en las horas de sueño altera las funciones metabólicas y tendría relación con un aumento en la prevalencia de obesidad y diabetes y, consecuentemente, con un aumento en la mortalidad.

Hay que tener presente que más allá de los efectos perjudiciales sobre la salud de los médicos, la privación de sueño es una causa importante de errores en el trabajo. Por lo tanto, el gran número de horas que los médicos residentes pasan sin dormir no sólo repercute negativamente sobre el bienestar de los profesionales, sino también sobre la seguridad de los pacientes. En Estados Unidos, durante la última década se implementaron normas para limitar el horario laboral de los médicos residentes, límites que en muchos casos no se cumplen por razones económicas. Según comenta el mencionado artículo, en la Provincia de Buenos Aires no existe un límite máximo de horas de trabajo semanales. El total de horas de trabajo por semana se estipula entre 79 y 88, pero dado que el empleador no tiene la responsabilidad de supervisar que estos límites horarios no se excedan, el horario reglamentario suele ser sobrepasado ampliamente por los residentes. De hecho, se calcula que el 49% de los residentes trabaja más horas que las reglamentarias.

Es verdaderamente contradictorio que el sistema de formación académica más aceptado en el ámbito de la salud no pue-

da ser aprovechado al máximo por sus destinatarios como consecuencia de un régimen horario extenuante que cercena la capacidad de aprendizaje, reduce significativamente la calidad de vida y, más aún, pone en peligro la salud de los pacientes.

Sabrina Ais  
Médica especialista en Oftalmología  
Hospital General de Agudos Carlos G. Durand  
Buenos Aires, Argentina  
1 Salud i Ciencia 18(7):623-6, Nov 2011

## Esteatosis hepática y tratamiento antiviral

Sr. Editor:

En el estudio *Esteatosis Hepática en Pacientes Coinfectados por VHC y VIH: Correlación, Eficacia y Resultados del Tratamiento Antiviral en un Estudio con Biopsias Pareadas*<sup>1</sup> se demostró que la presencia de esteatosis hepática (EH) no altera la respuesta al tratamiento de los pacientes.

Es importante destacar que el hallazgo de síndrome metabólico en los pacientes que tenían EH fue mayor que en el grupo de pacientes que no la tenían. La circunferencia de la cadera estaría involucrada con la presencia de EH, por lo que es un parámetro a tener en cuenta en el examen físico de estos pacientes. La reducción significativa de la EH parece estar relacionada con la clase de genotipo del VHC, independientemente de la respuesta virológica que tenga el paciente, aunque no se demostró reducción de la EH en los que no lograron respuesta virológica sostenida.

Carolina Giampieri  
HIGA San José  
Pergamino, Buenos Aires  
1. [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/109518](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/109518)

## Enteroscopia asistida

Sr. Editor:

El caso clínico *La Enteroscopia Asistida por Balón es de Utilidad para Diagnosticar las Estenosis del Intestino Delgado*<sup>1</sup> presentada en Medicina para y por Residentes, no sólo habla de la utilidad diagnóstica de la enteroscopia de doble balón (EDB) en las estenosis intestinales por enfermedad de Crohn sino de la gran importancia de ésta en su tratamiento, sin llegar a la resección segmentaria, lo que hace de la EDB una herramienta que sin duda disminuirá la morbimortalidad de los pacientes con ésta u otra entidad estenosante del intestino delgado.

Lamentablemente, en muchos casos la estenosis intestinal se presenta como un cuadro de abdomen agudo obstructivo que requiere de tratamiento quirúrgico de urgencia, sin dar oportunidad a la utilización de esta herramienta, que sí sería de gran utilidad en casos ambulatorios.

Robert F. Cubas  
Hospital Domingo Funes  
Santa María de Punilla, Córdoba, Argentina  
1. Medicina para y por Residentes 2(2):29-32, Sep 2011.

## Instrucciones para los autores

### 1. Extensión

#### Artículos Originales y Revisiones

Presente su artículo en dos versiones u opte por una sola versión (\*):

1) Versión larga que será publicada en [www.sicsalud.com/](http://www.sicsalud.com/) (ISSN 1667-9008).

El límite de extensión del texto será de 5 000 palabras.

2) Versión breve que será editada en las colecciones impresas de SIIC: *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos* o las que correspondan.

La extensión de la segunda versión será de 2 500 a 3 000 palabras.

Incluya el número total de palabras que contiene su trabajo al comienzo del cuerpo del texto.

Si desea adjudicarle una mayor extensión a su artículo porque evalúa que el tema lo amerita, por favor, solicítelo por correo electrónico.

Tanto para los Artículos Originales como para las Revisiones, el resumen, las palabras clave, las tablas y las referencias bibliográficas no están incluidos dentro de los límites de extensión.

**(\* Si opta por escribir una sola versión no deberá superar las 3 000 palabras.**

#### 2. Idioma

El trabajo estará escrito en español.

#### 3. Autores

Incluya los datos completos del autor principal y su título académico, así como la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente. De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos.

Pueden incluirse hasta seis autores.

#### 4. Carta de presentación

Los artículos deberán enviarse con una carta de presentación firmada por los autores. Las cartas deberán dirigirse a: Prof. Rosa María Hermitte

Directora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)

*Sociedad Iberoamericana de Información Científica*

#### 5. Resumen

El artículo se acompañará con un resumen escrito en español de alrededor de 200 palabras. Tenga en cuenta que la longitud del resumen es de especial valor para los editores y usuarios de literatura virtual.

**Abstract.** Traduzca el resumen y el título del trabajo al idioma inglés. Esto permitirá difundir su trabajo entre todos aquellos profesionales que no leen español ni portugués e ingresan diariamente a nuestro sitio.

**Si no está seguro de su traducción hágala revisar por un experto en lengua inglesa.**

**SIIC cuenta con servicio de traducción, que se pone a disposición de aquellos autores que lo 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 (Optativo)** Mencione el tema principal que aborda su artículo en no más de 10 palabras.

#### 7. Especialidades

Mencione la especialidad principal y las especialidades relacionadas con su artículo.

#### 8. Esencia

Redacte, en no más de tres líneas, una esencia o conclusión resumida de su trabajo.

#### 9. Palabras clave y siglas

Incluya hasta cinco palabras clave de su trabajo, en español o portugués e inglés, para facilitar su posterior clasificación. Estas palabras clave deben presentarse de acuerdo con *Descritores de Ciências da Saúde* (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH).

No se admiten siglas en el título y, en lo posible, deben evitarse en el resumen. En el texto se utilizará la menor cantidad de siglas posible. La definición completa de la sigla deberá anteponerse a su primer uso en el texto, con la excepción de las unidades de medida estándar.

Lista Alfabética de Siglas. Si las siglas son poco usuales o novedosas deberá incluir una lista alfabética y su respectiva definición.

#### 10. Citas bibliográficas

Las referencias deben enumerarse en forma consecutiva de acuerdo con la cita en el texto y citadas como superíndices. Las referencias deben ser citadas todas al final del artículo según el estilo *Vancouver*.

1- Orden. Tipo de referencia: autores, título del artículo, abreviatura del título de la publicación, año, volumen, páginas.

2- Los apellidos y las iniciales de los autores irán completos. Incluya todos si son seis autores. Si son más de seis, incluya tres autores seguidos por la abreviatura "y col...".

3- Las abreviaturas de las revistas médicas deben escribirse de acuerdo con el *Index Medicus* ([www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)) y las normas de *Vancouver*.

4- Trabajos no publicados, trabajos en preparación y comunicaciones personales no deben ser usados como referencias pero pueden mencionarse en el texto.

5- Pueden utilizarse artículos en prensa, artículos edita-

dos en libros y resúmenes presentados en congresos.

Si las referencias conectan a un sitio web, SIIC puede incluir un hipervínculo (*link*), siempre y cuando el autor tenga la autorización correspondiente.

#### 11. Análisis estadístico

Al describir los análisis estadísticos efectuados, los autores deberán informar claramente cuáles métodos se usaron para evaluar datos específicos. Cuando los datos se presentan en forma de tabla, las pruebas estadísticas usadas para evaluar los datos deberán indicarse con una nota al pie para cada prueba usada. Especifique cuáles programas estadísticos usó.

#### 12. Drogas

Identifique por su nombre genérico las drogas y compuestos químicos, naturales o sintéticos, utilizados. Evite la mención de marcas y nombres comerciales. Redacte esta terminología de acuerdo con *Descritores de Ciências da Saúde* (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH).

#### 13. Ilustraciones, figuras y tablas

Puede incluir hasta dos tablas y hasta cuatro figuras o ilustraciones en color o blanco y negro.

**Epígrafes de las figuras y tablas:** Enumere los epígrafes de las figuras y tablas y colóquelos al final del texto.

Facilite todo tipo de información que permita la interpretación clara de las figuras.

El autor solicitará personalmente la debida autorización para utilizar figuras, tablas o datos previamente publicados en otra fuente.

Envíe las ilustraciones, tablas y figuras en documentos separados del que contiene el texto.

**Costo de reproducción a color de ilustraciones, figuras o tablas.**

Quedará a cargo del autor el costo de publicación de las ilustraciones, figuras o tablas a color tanto para la reproducción *on-line* como impresa.

Por favor, contactéese con Soporte Editorial ([www.sicsalud.com/main/expertos\\_inquiétudes.php?idi=Cas](http://www.sicsalud.com/main/expertos_inquiétudes.php?idi=Cas))

**Las reproducciones en blanco y negro serán sin cargo.**

#### 14. Autoevaluación

Realice una evaluación para los lectores en la modalidad de respuestas múltiples ("*multiple choice*"), es decir que conste de un enunciado y cuatro opciones de respuesta; deberá indicar la respuesta correcta y agregar una breve fundamentación de ella.

#### 15. Pautas éticas

El trabajo debe confeccionarse según las pautas éticas, que incluyen el consentimiento informado del paciente, si fuera necesario. No debe publicarse información identificatoria (nombres de pacientes, iniciales, número de historia clínica, etc.), a menos que sea esencial para los objetivos científicos del trabajo y el paciente de su consentimiento informado para su publicación. El consentimiento informado implica que el paciente identificable pueda ver el artículo a ser publicado. En caso de disponer de consentimiento informado, este debe de incluirse en el artículo. Vea el **Formulario de Consentimiento Informado** en [www.sicsalud.com/inst-castellano/etica.htm](http://www.sicsalud.com/inst-castellano/etica.htm) Cuando se informe sobre experimentos realizados en seres humanos, los autores deben indicar si estos procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con los estándares éticos de experimentación en seres humanos de la Declaración de Helsinki y los organismos nacionales o institucionales apropiados. Cuando se informe sobre experimentos en animales, los autores deben indicar si se han seguido los estándares de los organismos nacionales o institucionales para el uso de animales de laboratorio. Vea el **Formulario sobre Tratamiento Ético de Seres Humanos y Animales** en [www.sicsalud.com/inst-castellano/etica.htm](http://www.sicsalud.com/inst-castellano/etica.htm)

#### 16. Reconocimiento

Antes de las referencias puede incluir, si lo desea, un agradecimiento hacia quienes patrocinaron o participaron en la preparación del trabajo.

#### 17. Declaración de conflictos de interés

Declare si existen o no conflictos de interés, de acuerdo con las normas de estilo de *Vancouver* ("*Requisitos Uniformes de los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas*"; (<http://www.icmje.org/>)

Vea el **Formulario de la Declaración de Conflictos de Interés** en [www.sicsalud.com/inst-castellano/conflictodeintereses.htm](http://www.sicsalud.com/inst-castellano/conflictodeintereses.htm)

#### 18. Formulario para la presentación del artículo

\* Para acceder al formulario ingrese a [www.sicsalud.com/formcas.doc](http://www.sicsalud.com/formcas.doc)

\* Abra, complete los campos que allí se mencionan y envíelo siguiendo las instrucciones

\* Recuerde citar correctamente los datos de otros trabajos de su autoría (título del trabajo, nombre completo de la publicación, año, volumen, páginas)

\* Mencione el nombre, dirección completa, correo electrónico, número de teléfono y fax del autor que recibirá la correspondencia relacionada con el artículo.

#### 19. Fotografía personal

Envíenos su fotografía personal en un archivo adjunto, de la siguiente forma: digitalizada en 300 dpi ("*dots per inch*") en archivo JPG (foto.jpg), o en papel fotográfico, de 4 x 4 cm o mayor.

**20. Software requerido para el texto y el material ilustrativo**

\* Presente su artículo en formato Word.

\* Las tablas deberán confeccionarse en archivos Word o archivos Excel.

\* Presente las figuras, ilustraciones y fotografías en archivos con extensión jpg en 300 dpi o en papel fotográfico con buena definición o en ambos soportes.

\* Envíe las imágenes y diapositivas en 300 dpi de resolución, sin exceder los 15 cm de ancho, o en papel fotográfico con buena definición o en ambos. Recuerde que si lo desea puede comprimir sus archivos mediante WinZIP u otro software apropiado.

#### 21. Envío por correo electrónico

Remita su colaboración completa en archivos adjuntos separados a: [expertos.sic@sicsalud.com](mailto:expertos.sic@sicsalud.com)

1. Carta de presentación.

2. Artículo completo. Versiones larga y corta. O una si optó por una única versión. (Punto 1).

3. Fotografía del autor principal.

4. Ilustraciones figuras o tablas. (Punto 13).

5. Recuerde completar paralelamente el Formulario para la presentación del artículo (Punto 18).

#### 22. Envío postal del artículo (Optativo)

1. Carta de presentación.

2. Artículo impreso en papel. Versiones larga y corta. O una si optó por una única versión. (Punto 1).

3. Formulario para la presentación del artículo impreso y completo.

4. Fotografía del autor principal.

5. Tablas, ilustraciones o figuras.

6. Disquete o CD con toda la información precedente (archivo Word de las versiones de su artículo, del formulario de datos, archivos de todo el material ilustrativo empleado y archivo de la carta de presentación).

7. Si lo desea puede incluir el logo de la institución en la que se desempeña e información adicional.

8. Si desea enviar información adicional (por ej.: lista de otras publicaciones suyas, curriculum vitae) puede agregarla en otro documento Word.

#### 23. Direcciones de envío postal

Los manuscritos serán enviados a:

Expertos Invitados - Departamento de Relaciones Científicas

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Casilla de Correo 2568 (C1000WAZ) - Correo Central

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Si opta por un servicio privado de correo postal envíe su trabajo a la siguiente dirección:

Expertos Invitados - Departamento de Relaciones Científicas

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Avda. Belgrano 430 - Piso 9 - (C1092AAR)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

#### 24. Revisión Científica

##### Revisión Interna

El Departamento Editorial y la Dirección Científica de SIIC realizan una evaluación inicial de los manuscritos. Aquellos artículos que reúnen los criterios requeridos (interés e importancia del tema, uso del método científico, adecuada presentación y pertinencia) y están acompañados por la documentación apropiada pasan a la etapa de revisión científica externa.

##### Revisión Externa

Todos los manuscritos atraviesan una revisión científica externa (*peer review*) donde se evalúa su relevancia clínica, exactitud técnica, rigor metodológico, claridad y objetividad. Los revisores provienen del ambiente académico y no reciben compensación por su tarea.

Los autores pueden facilitar el proceso de revisión proveyendo los nombres y direcciones de contacto de hasta tres revisores apropiados en el entendimiento que el editor no queda comprometido por dicha nominación. Esto es particularmente útil en aquellas áreas de investigación poco conocidas.

La decisión concerniente a la aceptación, revisión o rechazo de un manuscrito es comunicada al autor por escrito.

Todos los manuscritos presentados a SIIC para su publicación están sujetos a revisión científica externa (*peer review*).

Cuando el *Comité de Supervisión Científica* de SIIC acepta el artículo para su publicación, se le requerirá al autor el envío de la *Certificación de Autoría y la Cesión de Derechos*.

Vea el **Formulario de Certificación de Autoría y la Cesión de Derechos** en

[www.sicsalud.com/inst-castellano/certificaciondeautoriah.htm](http://www.sicsalud.com/inst-castellano/certificaciondeautoriah.htm)

#### 25. Notificación de Aceptación

Cuando el *Comité de Supervisión Científica* de SIIC acepta el artículo para su publicación, se le requerirá al autor el envío de la *Certificación de Autoría y la Cesión de Derechos*.

Vea el **Formulario de Certificación de Autoría y la Cesión de Derechos** en [www.sicsalud.com/inst-castellano/certificaciondeautoriah.htm](http://www.sicsalud.com/inst-castellano/certificaciondeautoriah.htm)

El material continúa los siguientes pasos del proceso editorial.

Los manuscritos que no cumplan con las presentes Instrucciones serán devueltos al autor para que los revise según se le indique. Cuando el proceso editorial está terminado y el artículo tiene programada su publicación en [www.sicsalud.com/](http://www.sicsalud.com/), el autor recibirá la comunicación pertinente.

El autor podrá usar su material en otras publicaciones, siempre y cuando:

\* Solicite permiso escrito de SIIC informando el destino de la nueva publicación.

\* SIIC sea mencionada como sitio original de publicación.

\* Y únicamente luego de su publicación en SIIC.

### 26. Publicación impresa de la versión corta (de 2 500 a 3 000 palabras) del trabajo

SIIC le enviará el ejemplar que incluya su artículo tan pronto sea publicado. Recibirá por correo postal un ejemplar de la colección que contiene su artículo, así podrá disponer de una versión escrita original de la totalidad del ejemplar. Le rogamos tener en cuenta la diferencia existente entre los tiempos de publicación virtuales e impresos: SIIC publica en Internet artículos originales diariamente, en tanto que sus publicaciones impresas alcanzan una frecuencia mensual o bimestral.

### Informes Breves

Los informes breves son manuscritos de menor extensión, no estructurados en secciones aunque mantienen el orden habitual de introducción, materiales y métodos, resultados y conclusiones. Lea el contenido de cada punto de las Instrucciones que son comunes a un Informe Breve.

La extensión del texto tendrá un mínimo de 1 200 palabras y un máximo de 2 500, sin contar el resumen, las referencias, las tablas ni las ilustraciones. Si desea ampliar esta extensión, por favor solicítelo. Indique el número total de palabras al principio del texto.

Los idiomas aceptados son el español y el portugués.

Podrán participar hasta cuatro autores (Punto 3).

Se acompañará con una Carta de Presentación (Punto 4).

Deberá incluirse un resumen no estructurado en alrededor de 100 palabras. Traduzca el resumen al inglés (Punto 5).

Agregue la especialidad principal y las relacionadas con su artículo (Punto 7).

Incluya hasta tres palabras clave (Punto 9).

Agregue hasta 15 citas bibliográficas (Punto 10).

Podrá contener hasta tres tablas, gráficos o fotografías (Punto 13) enviadas en archivos con extensión jpg digitalizadas a 300 dpi. Vea las recomendaciones del Punto 20. Acompañe su artículo con un formulario de presentación (Punto 18).

Para acceder al Formulario pulse <http://www.siicsalud.com/formcas.doc>

Envíe su Informe Breve por correo electrónico (Punto 21) indicando "Informe Breve" en el asunto o "Subject"

### Casos Clínicos

Los idiomas aceptados son español y portugués.

Podrán participar hasta cuatro autores (Punto 3).

Se acompañarán con una Carta de Presentación (Punto 4).

Tendrán un resumen de 50 palabras.

La extensión del texto tendrá un mínimo de 800 palabras y un máximo de 1 500, sin contar el resumen, las referencias, las tablas, ni las ilustraciones.

Indique el número total de palabras al comienzo del texto.

Agregue hasta tres palabras clave.

Vea las recomendaciones de los Puntos 7, 11, 12, 13, y 15.

Incluya no más de diez citas bibliográficas (Punto 10).

Se admitirán hasta dos figuras o fotografías enviadas en archivos con extensión jpg digitalizadas a 300 dpi (Punto 20).

Envíe su Caso Clínico por correo electrónico (Punto 21) indicando "Caso Clínico" en el asunto o "subject" y por correo postal (optativo) (Punto 22).

### Formulario para la presentación del Caso Clínico

Para acceder al formulario pulse en [www.siicsalud.com/ccformcas.doc](http://www.siicsalud.com/ccformcas.doc)

### Cartas al Editor

Se aceptarán cartas que contengan comentarios o informes. Podrán incluirse hasta dos autores.

Cartas con comentarios sobre trabajos publicados en los dos últimos números de la revista Salud(i)Ciencia.

\* Las cartas serán cortas y directamente relacionadas con el artículo en cuestión y deberán ser presentadas dentro de los 90 días de la publicación del trabajo original.

\* Tendrán un máximo de 400 palabras.

\* Deberán tener hasta cuatro citas bibliográficas, una de las cuales será el artículo relacionado.

Cartas científicas con informes sobre una investigación original y novedosa o que contengan un informe de caustica reducida

\* No deberán exceder las 600 palabras.

\* Tendrán hasta seis referencias y podrán incluir una tabla o figura.

La Dirección Editorial se reservará el derecho de acortar las cartas o introducir cambios menores de estilo, si fuera necesario, sin comunicarlo al autor.

Las cartas serán presentadas electrónicamente a Soporte Editorial indicando "Carta al Editor" en el asunto o "subject", o enviadas por fax al número 0054-11-4331-3305. Estas Instrucciones se ajustan a los "Requisitos Uniformes de los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas", establecidos por el Comité de Editores de Publicaciones Médicas ([www.icmje.org/](http://www.icmje.org/))

Ante cualquier inquietud, comuníquese a Soporte Editorial ([expertos.sic@siicsalud.com](mailto:expertos.sic@siicsalud.com)) o por teléfono al 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## Instruções para os autores

### 1. Extensão

#### Artigos

Apresente seu artigo em duas versões:

1) A primeira versão será publicada em [www.siicsalud.com/](http://www.siicsalud.com/) (ISSN 1667-9008).

O limite de extensão do texto será de 5 000 palavras.

2) A segunda versão será editada nas coleções impressas de SIIC: Salud(i)Ciencia (ISSN 1667-8982), Trabalhos Destacados ou as que correspondam.

A extensão da segunda versão será de 1 500 a 3 000 palavras.

Inclua o número total de palavras que seu trabalho contém no começo de cada versão. Acrescente as palavras-chaves.

Se você optar por escrever uma só versão, esta não deverá superar as 3 000 palavras.

O resumo, as palavras-chaves, as tabelas e as referências bibliográficas não estão incluídos dentro dos limites de extensão.

#### 2. Idioma

O trabalho estará escrito em espanhol ou em português.

#### 3. Autores

Inclua os dados completos do autor principal e seu título acadêmico, assim como a função e o lugar onde trabalha. Se contar com co-autores, por favor, inclua também os respectivos dados completos.

Limite de autores: para os Artigos Originais serão aceitos até 6 autores.

#### 4. Carta de apresentação

Os artigos devem ser remetidos com uma carta de apresentação que deve estar assinada pelos autores.

As cartas devem ser endereçadas a:

Prof. Rosa María Hermitte

Diretora do Programa de Educação Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

#### 5. Resumo

O artigo será acompanhado por um resumo escrito em espanhol ou português com cerca de 200 palavras. Leve em consideração que a longitude do resumo é de especial valor para os editores e usuários de literatura virtual.

Abstract. Traduza o resumo e o título do trabalho ao idioma inglês. Isto vai permitir difundir seu trabalho entre todos os profissionais que não lêem espanhol nem português e diariamente acessam nosso site. A publicação de uma versão em inglês de seu resumo vai permitir que este seja indexado nesse idioma pelas bases de dados que catalogam Salud(i)Ciencia, o que vai lhe trazer ao mesmo tempo uma maior difusão no mundo de fala inglesa.

Se não estiver seguro de sua tradução peça que seja revisada por um especialista na língua inglesa.

Por outro lado, SIIC conta com um serviço de tradução, que se coloca à disposição dos autores que o requeiram.

#### 6. Título abreviado para o cabeçalho de página

Mencione o tema principal que aborda seu artigo em não mais que 10 palavras.

#### 7. Especialidades

Mencione a especialidade principal e as especialidades relacionadas com seu artigo.

#### 8. Essência

Escreva, em não mais que três linhas, uma essência ou conclusão resumida de seu trabalho.

#### 9. Palavras-chaves e siglas

Inclua pelo menos 5 (cinco) palavras-chaves de seu trabalho, em espanhol ou português e inglês, para facilitar sua posterior classificação. Estas palavras-chaves devem ser apresentadas de acordo com Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH).

...  
Instruções completas na:

[www.siicsalud.com/instruccoes\\_sic\\_web.htm](http://www.siicsalud.com/instruccoes_sic_web.htm)

Caso surja qualquer dúvida, comuníque-se com [expertos.sic@siicsalud.com](mailto:expertos.sic@siicsalud.com), ou por telefone 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## Guidelines for authors

### 1. Extension

#### Original Articles and Reviews

Submit your paper in two versions of different length or choose to submit only one (\*):

1. Long version: to be published in SIIC's website [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) (ISSN 1667-9008). Long version manuscripts should not exceed 5,000 words.

2. Short version: to be published in the printed collections of SIIC - Journal Salud(i)Ciencia (ISSN 1667-8982), Trabajos Distinguidos, Temas Maestros, etc.). Short version manuscripts length is of 1,500 to 3,000 words.

If you wish to write your article in more words than the limits proposed because you believe the subject deserves it, please, ask for a length extension authorization.

The length for both the long and short versions does NOT include the abstract, the key words, the tables and figures and the bibliography.

Provide a word count at the beginning of the text.

(\* If you prefer to write only one version, it must not exceed 3,000 words.

#### 2. Language and style

The manuscript should be written in English. Manuscripts are then translated into Spanish by SIIC and edited both in Spanish and in English.

Authors who are unsure of proper English usage should have their manuscripts checked by someone proficiency in the English language.

Manuscripts might be rejected on the basis of poor English or lack of conformity to accepted standards of style.

If your native language is other than English you can include, if you wish, another version of your work in your native language. It would then be published in three languages.

#### 3. Authors

Include academic degree/s, first names and last names of author and co-authors (if any). Include the name and full location of the department and institution where you work.

Provide the name of the department/s and institution/s to which the research should be attributed.

No more than six co-authors may be included.

#### 4. Covering letter

Manuscripts should be submitted with a covering letter that should be signed by the author and co-author/s (if any).

Letters should be addressed to:

Prof. Rosa María Hermitte

Diretora del Programa de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

#### 5. Abstract

Articles should be accompanied by an abstract written in English.

The abstract should consist of one paragraph of about 200 words. Have in mind that the abstract is of particular value to editors and users of computer-based literature. Provide a word count for the abstract.

If your native language is other than English you may include an abstract written in your vernacular language.

#### 6. Running title (Optional)

Mention in no more than 10 words the main subject of your article.

#### 7. Specialties (Optional)

Mention the main specialty and other specialties related to your manuscript.

#### 8. Essence (Optional)

Provide, in no more than three lines, the essence or succinct conclusion of your article.

#### 9. Key words and abbreviations

Provide up to 5 (five) key words under which the paper should be indexed. Key words should be written according to Medical Subject Headings (MeSH).

Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Alphabetical list of abbreviations. Authors should provide an alphabetical list of the non-standard abbreviations used and the term they stand for.

#### 10. References

....

Complete guidelines in:

[www.siicsalud.com/guidelines\\_sic\\_web.htm](http://www.siicsalud.com/guidelines_sic_web.htm)

For further information or inquiries, please contact [expertos.sic@siicsalud.com](mailto:expertos.sic@siicsalud.com) or call to telephone number (0054 11) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Habusa renteatritil tdsampe



Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



**Primer Simposio Irradiación Parcial Acelerada de Mama**

Córdoba, Argentina  
14 al 16 de junio de 2012  
educacioncontinua@grupobinomio.com.ar  
www.mariecurie.com.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12301016



**National Scientific Congress 2012**

Hobart, Australia  
29 de septiembre al 2 de octubre de 2012  
asa@asa.org.au  
www.asa.org.au  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12412009



**II Jornadas Internacionales de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba**

Córdoba, Argentina  
14 al 16 de junio de 2012  
odontologia@grupobinomio.com.ar  
www.jornadasodontologia.com.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12301011



**VI Congreso Argentino de Parasitología y II Jornadas Bioquímicas del Sudoeste Bonaerense**

Bahía Blanca, Argentina  
17 al 19 de octubre de 2012  
rcosta@uns.edu.ar  
www.apargentina.org.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12301018



**16<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI)**

Singapur, Singapur  
19 al 22 de julio de 2012  
cogi@congressmed.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12201000



**Pan American Heart Failure Congress**

Panamá, Panamá  
18 al 21 de octubre de 2012  
secretariat@pahfcongress.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11607021



**30<sup>th</sup> International Congress of Psychology – ICP 2012**

Ciudad del Cabo, Sudáfrica  
22 al 27 de julio de 2012  
info@icp2012.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11301113



**1<sup>o</sup> Jornada Científica en Terapia Intensiva del Alto Valle**

Neuquén, Argentina  
25 al 27 de octubre de 2012  
gerencia@cmic.com.ar  
cmic.com.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12301019



**Jornada Internacional de Actualización en Obesidad, Nutrición, Cirugía Bariátrica y Actividad Física**

Córdoba, Argentina  
28 de julio de 2012  
obesidad@grupobinomio.com.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12301012



**17<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI)**

Lisboa, Portugal  
8 al 11 de noviembre de 2012  
cogi@congressmed.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12201122



**XII Jornadas Nacionales de Mastología**

Córdoba, Argentina  
30 de agosto al 1 de septiembre de 2012  
mastologia@grupobinomio.com.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12301013



**7<sup>o</sup> Congreso Mundial sobre Prevención de Diabetes y sus Complicaciones**

Madrid, España  
11 al 14 de noviembre de 2012  
scientificsecretariat@wcpd2012.com  
www.wcpd2012.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12329007



**28<sup>o</sup> Congreso de Cirugía de Córdoba**

Córdoba, Argentina  
12 al 15 de septiembre de 2012  
cirugia@grupobinomio.com.ar  
www.cirugiacordoba.org.ar  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/12301014



**XVI Congreso Latinoamericano de Pediatría, ALAPE 2012**

Cartagena de Indias, Colombia  
14 al 18 de noviembre de 2012  
secretariat@congresosalape.org  
www.paragon-conventions.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11818000

## Médico y capitán en las Islas Malvinas

## Testimonio de un profesional que combatió en las islas argentinas

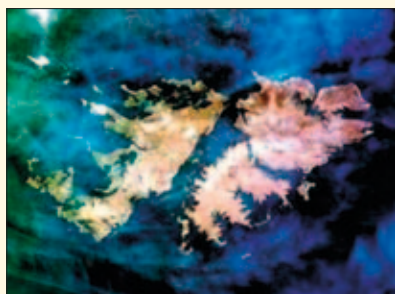


Imagen satelital de las Islas Malvinas.  
Foto de Instituto Geográfico Militar de la República Argentina

*El 2 de abril se cumplen 30 años del comienzo de la guerra por la Recuperación Argentina de las Islas Malvinas, Georgias e Islas del Atlántico Sur. Concluida el 14 de junio de 1982, la batalla por la posesión de la capital Puerto Argentino, el acontecimiento que conmocionó a los argentinos y latinoamericanos es considerado uno de los hitos de la historia reciente del siglo XX.*

*La valoración del episodio bélico es motivo todavía de interminables controversias políticas, militares y diplomáticas. "Guerra justa o aventura irresponsable", son los términos polares que aún perturban la conciencia de muchos argentinos a la hora de definir un conflicto que replanteó, y puso al descubierto, más allá de la voluntad de sus actores, los vínculos del país con América Latina, Europa y EE.UU., así como el papel de las Naciones Unidas y el sumiso Consejo de Seguridad. Una nueva época comenzó en aquellas intensas jornadas en el helado escenario geográfico del Atlántico Sur.*

*Como en toda guerra, el papel de los médicos y sus auxiliares fue relevante, aunque la abundante y desigual bibliografía que se ocupó de la contienda, no parece tenerlos muy en cuenta. Por eso parece oportuno rescatar el testimonio directo, espontáneo y sin duda ilustrativo, proporcionado por un capitán médico que actuó en las Islas, en su doble condición de médico militar y de comando entrenado para las misiones más peligrosas.*

Rafael Bernal Castro, Director editorial

El texto que sigue pertenece al libro *Así lucharon* (Editorial Sudamericana, Buenos Aires, diciembre de 1982).  
El Dr. Carlos M. Túrolo, autor de la obra, en 2003 nos autorizó su difusión en la sección Historia con Salud.

"Después del 2 de abril, tanto en el hospital como en casa escuchaba noticieros o leía revistas y pensaba por qué no me llamaban. ...Hasta que por fin llegó la orden. ...La orden decía en concreto que me presentara en la Escuela de Infantería: no sabía bien de qué se trataba pero me lo imaginaba: se formaba la Compañía de Comandos 602.

...Fuimos de la Escuela de Infantería a Palomar, de ahí a Comodoro e hicimos el primer intento de cruce a Malvinas, que fue interrumpido por problemas en Puerto Argentino. Esto sucedía el 26 de mayo aproximadamente. Al día siguiente intentamos por segunda vez el cruce. El Hércules se elevó a, creo, dos o tres mil metros y más o menos a una hora de vuelo se mantuvo estacionario a unos ocho metros sobre el nivel del mar, haciendo evasión de radares.

...Dejamos los bolsos y mochilas a un costado de la pista y comenzamos la tarea de bajar los elementos del avión. ...Luego besamos la pista, gritábamos ¡Viva la Patria!, se escuchaba en respuesta el griterío de la tropa que estaba en ese lugar, nos abrazábamos con algunos conocidos. Realmente una gran emoción, un momento inolvidable.

...Los primeros dos días nos sirvieron para aclimatarnos. Hicimos marchas forzadas, adiestramiento físico, probamos el equipo para saber si servía para marchar en temperaturas frías y bajo la lluvia. Y por supuesto, probamos el armamento, lo limpiamos y reglamos las miras. En definitiva, nos preparamos para el combate.

...Nos unimos las dos compañías de comandos y recibimos órdenes para marchar hacia la zona de monte Kent para hacer patrullas de combate, fundamentalmente emboscadas, y traer información. Yo soy capitán y médico, y en la patrulla de comandos esta dualidad se soluciona de la siguiente forma: si la misión lo permite, y de acuerdo con las circunstancias, actúo como médico; es decir, si hay bajas, actúo como tal. ...Debimos dejar muertos en territorio enemigo pero recuperamos siempre a los heridos. No se dio el caso extremo de tener que abandonar heridos para cumplir la misión. No sé qué hubiéramos sentido si se hubiera presentado el caso, da-

do que nosotros nos conocemos desde siempre.

...Tuvimos también actos heroicos, como el del teniente primero L., que se quedó cuidando durante dos días a un suboficial herido en el talón, esquivando al enemigo, sufriendo temperaturas bajo cero y enterrados entre las rocas porque estaban rodeados. Hasta que el segundo día se montó un operativo para rescatarlos.

...Una noche tuvimos una misión de combate, sería el 2 o 3 de junio, en el monte Wall. Salimos desde el puesto del teniente primero C.A.A., jefe de la compañía "B" en el monte Harriet... Habíamos comenzado por la tarde con el intento de reglar el fuego de nuestra artillería, maniobra ya de por sí delicada. Había dos baterías que tiraban en paralelo y se dieron órdenes para la segunda. Por un malentendido, ésta recibió la coordinación de la primera. Lo concreto es que nos cayó fuego de nuestra propia artillería, que casi nos barre a todos. Posteriormente se regló bien el tiro y fue lo que utilizamos para el ataque nocturno. Los tiros cayeron muy, muy cerca de la carpa donde estaba el "rancho" de la compañía "B" del teniente primero C.A.A. Pero ellos estaban bastante acostumbrados a recibir cañonazos, porque los barcos les tiraban todas las noches. A las seis y media de la tarde, un soldado "ranchero" nos preparó la única carne roja que pude comer en los quince días que estuve en la isla. La comimos con la mano y con cuchillo, es decir, a diente y boca. También nos dieron dulce de batata como postre. Tomamos el armamento, nos enmascaramos y salimos hacia el Wall. Debimos andar haciendo zigzag para atravesar varios campos minados. Se veía muy mal y el oficial que había reconocido el camino no encontraba las marcas que había hecho, de manera que anduvimos en un momento arriba de campo minado y tuvimos que regresar sobre nuestra marcha rogando a Dios que no pasara nada. Por suerte así fue. Habíamos coordinado fuego de artillería para las veintidós horas y teníamos que alcanzar un punto. A esa hora la primera batería empezó a batir el Wall. Cuando iba a hacer fuego la segunda batería, el mayor A.R. apreció que lo iba a hacer adonde estábamos nosotros. Ordenó entonces milagrosamente adelantarnos

como ciento cincuenta metros a una especie de zanjón. No habían pasado dos minutos cuando los cañonazos empezaron a caer donde habíamos estado. El mayor no quiso perder más tiempo y ordenó el asalto al monte. Pasamos al ataque y nos encontramos con que los ingleses se habían retirado abandonando todo; supongo que por el fuego de artillería. Había mucho equipo: mochilas completas, bolsas cama, cascos, telémetros láser, radios, baterías de radio, linternas de señales, comida, varios dispositivos de antenas. Es decir, era todo un equipo para un puesto adelantado para pasar información hacia atrás. Con sofisticados elementos además para la detección de nuestras posiciones, tanto para apuntar como para reglar la artillería. Había también paños para señalamiento de aterrizaje de helicópteros. Tenían una posición muy, muy sólida. Nos había costado mucho llegar esa noche a la cima de ese monte y pienso que si los ingleses hubiesen estado se hubiera hecho difícil tomarlo. Nosotros estábamos trepando muy de frente, pero por suerte se fueron.

...¿Si volvería a Malvinas? Sí, volvería. ...En los combates que tuvimos con ellos, los corrimos. Peleamos contra seres humanos que no querían morir, que tenían hambre, que tenían frío. Y eso que era gente muy profesional y muy capacitada. Los salvadores de Occidente, la fuerza de la OTAN, los que van a parar al torbellino del Este. Sin embargo, nosotros –las compañías 601 y 602 con todos cuadros, oficiales y suboficiales– los corrimos. Abandonaban todo: radio, claves, mochilas completas. Aun sucedió cuando nos golpearon ellos primero y nos sorprendieron. ...Por algo el general Jeremy Moore dijo que dondequiera que sus tropas se toparon con efectivos profesionales debieron luchar duramente para dominarlos y que fue tan difícil como despegar mejillones de las rocas. Lo que Moore no puede decir es que cuando consiguió "despegarnos" fue por abrumadora superioridad de medios o numérica, pero cuando no sucedió así, ellos debieron correr. Hubo soldados que se destacaron y mucho, verdaderos héroes, pero los años de instrucción de un profesional no se pueden discutir".