

Proponen nuevas recomendaciones para la reanimación cardiopulmonar pediátrica



Gerardo Aragón, «Buscando», arte digital sobre papel, 2010.

«Entre las novedades en reanimación cardiopulmonar del consenso ILCOR 2010 se sugiere una nueva secuencia universal, sencilla, aplicable al paro cardiorrespiratorio en adultos, niños y lactantes, con un nuevo orden: circulación, vía aérea y ventilación.»

Jorge Agrimbau Vázquez, Columnista Experto (especial para SIIC), Buenos Aires, Argentina. Pág. 247

Revisiones

Analizan el uso de ventilación no invasiva en las exacerbaciones de la EPOC

Nicolas Ambrosino, Pisa, Italia..... Pág. 216

El sistema renina-angiotensina-aldosterona y el estado protrombótico en la hipertensión arterial

Anna Remkova, Bratislava, Eslovaquia..... Pág. 220

Posibles conductas terapéuticas frente a la colitis ulcerosa refractaria a esteroides

Alan Moss, Boston, EE.UU..... Pág. 225

Estrategias de inmunización en niños VIH positivos

Reené Naidoo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica..... Pág. 229

Originales

Estudian las características histopatológicas y moleculares de las células de Langerhans en la mucosa bucal

Zulema Casariego, Buenos Aires, Argentina..... Pág. 236

Enseñanza de Salud Pública durante la formación médica en la India

Baridalyne Nongkynrih, Nueva Delhi, India..... Pág. 241

Proponen nuevas recomendaciones para la reanimación cardiopulmonar pediátrica

Jorge Agrimbau Vázquez, Buenos Aires, Argentina..... Pág. 247

Entrevistas

Neumomediastino espontáneo en niños y adolescentes

Zen-Kong Dai, Kaohsiung, Taiwán..... Pág. 252

Papelnet SIIC

El dolor abdominal recurrente de causa no orgánica en los niños

Gösta Alfvén, Huddinge, Suecia..... Pág. 254

Comparación de programas de formación en investigación

Sanjay Chaturvedi, Nueva Delhi, India..... Pág. 254

Enfermedad tipo influenza grave: estudio clínico de 120 días en una unidad de cuidados intensivos

Alfredo Julián Sánchez Padrón, Matanzas, Cuba..... Pág. 254

Red Científica Iberoamericana (RedCIbe)

El equipo de salud también debe prestar atención a los cuidadores de enfermos terminales

Alberto Alonso Babarro, Madrid, España..... Pág. 255

Importancia de la relación cobre-zinc como indicador bioquímico de dismenorrea primaria

María Luisa Di Bernardo Navas, Mérida, Venezuela..... Pág. 259

Describen el nivel de conocimiento acerca del sistema de farmacovigilancia

María Gabriela Paraje, Córdoba, Argentina..... Pág. 260
(el índice continúa en la pág. 210)



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), www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

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

Versión en inglés, colaboración:
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 ausgebildet wird.

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

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

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

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

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

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

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

informação no lugar e momento em que ela se produz.

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

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

Criou obras inovadoras como Trabalhos Destacados, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC 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, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

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

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

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

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

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

Misión y Objetivos

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

Somete su contenido a revisión científica editorial, externa e interna.

Incluye la breve sección *Colegas informan* en la que se editan resúmenes de novedades seleccionadas provistas por editoriales colegas del mundo.

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

La revista Salud(i)Ciencia invita a destacados autores de todo el mundo, especialistas en materias de interés para los colegas de habla hispana y portuguesa, para que presenten sus estudios inéditos a la amplia comunidad biomédica que representa.

Todos los manuscritos son sometidos a revisión editorial y científica interna preliminar y externa.

La revisión científica externa (*peer review*), delegada en un mínimo de dos especialistas cuyos nombres se mantienen en el anonimato, evalúa la trascendencia científica, exactitud técnica, rigor metodológico, claridad y objetividad de los manuscritos. Los revisores provienen del ambiente académico y no reciben compensación por su tarea.

Los trabajos originales aprobados 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 fidelidad a los textos originales.

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

El contenido científico de Salud(i)Ciencia es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.

Los anunciantes que contratan las páginas donde se publican los avisos publicitarios son únicos responsables de la información que contienen.

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

Pág. 252 - Alejandro Varela, «Espeso», óleo y collage sobre tela, 2010; pág. 280 - Adolfo Vásquez Rocca, «El hombre operable», óleo sobre tela, 2009; pág. 282 - Maite Rodríguez, «Estuche de secretos», cerámica, 2008; pág. 285 - Alberto Pancorbo, «Enigma», óleo sobre tela; pág. 286 - Christian Aranibar Salinas, «La resistencia», óleo sobre tela, 2008; pág. 298 - Lorenzo Cruz Sunu, «Día de mercado», óleo sobre tela, 2009.

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



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



Artículo completo en www.siic.info

Descripción administrativa

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

Suscripción anual

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

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

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

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

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

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

Reproducciones de contenido

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

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

Salud*i*Ciencia

órgano oficial de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
(SIIC)

Año XVIII, Volumen 18, Número 3 - Mayo 2011

La revista Salud(i)Ciencia recibe la colaboración permanente de la Fundación SIIC para la promoción de la ciencia y la cultura, que cuenta con el respaldo de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y el acompañamiento oficial de los ministerios nacionales argentinos de Ciencia y Tecnología (Res. N° 266/09), Educación (Res. N° 529SPU) y Salud (Res. N° 1058); gobiernos provinciales, universidades nacionales e instituciones científicas participan en los programas Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) y Actualización Científica sin Exclusiones para Residentes de la Argentina (ACisERA).

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

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 Pompidou y Broussais, París, Francia.
- Prof. Dr. Reinaldo Chacón**, Oncología. Director Académico, Jefe Servicio de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, BA, Arg.
- Dr. Boonsri Chanrachakul**, 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. Hospital Italiano Garibaldi, BA, 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.
- Dr. Prof. Dr. Raúl A. De Los Santos**, Clínica Médica. Director Profesor Consulto, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dr. Ricardo del Olmo**, Neumonología. Director Científico TD Medicina Respiratoria, BA, Arg.
- Dra. Blanca Diez**, Pediatría. Comité de Oncología, Sociedad Argentina de Pediatría, BA, Arg.
- Dr. Bernardo Dosoretz**, Oncología. Comité de Radioterapia de la Asociación Médica Argentina, BA, Arg.
- Dr. Ricardo Drut**, Anatomía Patológica y Pediatría. Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Arg.
- Dr. Gastón Duffau Toro**, Pediatría. Profesor Titular de Pediatría, Director de Investigación para Médicos en el Programa de Especialización en Pediatría, Presidente de la Comisión de Evaluación Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Dr. Juan Enrique Duhart**, Medicina Interna. Profesor consultor, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Dr. Roberto Elizalde**, Ginecología. Vicepresidente 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, Ex Subdirectora de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); Profesora Titular (1987-1997) de la 1ª Cátedra de Toxicología, 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, Instituto del Corazón, Hospital Italiano; Consultora Honoraria Fundación Favaloro; Vicepresidente de Centro, Sudamérica y México de la Cleveland Clinic Foundation, EE.UU.
- Prof. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell**, Cirugía. Cirujano General, Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Alfredo Hirschon Prado**, Cardiología. Rosario; Director Ejecutivo TD Cardiología, BA, Arg.
- Dr. Rafael Hurtado**, Hematología. Hematólogo titular, Director General Hematología-Oncología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.
- Dr. Mark R. Hutchinson**, Medicina del Deporte, Cirugía Ortopédica. Director del Servicio de Medicina del Deporte, Universidad de Illinois, Department of Orthopaedics, Chicago, EE.UU.
- Prof. Dr. Roberto Iérmoli**, Clínica Médica. Profesor Titular de la 4ª Cátedra de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Editorial TD Clínica Médica, BA, Arg.
- Prof. Dr. León Jaimovich**, Dermatología. Maestro de la Dermatología, Ex Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología UBA, BA, Arg.
- Dr. Gary T. C. Ko**, Endocrinología. Director del Centro Endocrinológico y de Diabetes, Departamento de Medicina, Nethersole Hospital, Tai Po, NT, Hong Kong, China.
- Dra. Vera Koch**, Pediatría. Jefe de Unidad de Nefrología Pediátrica. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidad de São Paulo, San Pablo, Brasil.
- Dr. Miguel A. Largaía**, Pediatría. Jefe de División Neonatología del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, BA, Arg.
- Dr. Oscar Levalle**, Endocrinología. Jefe del Servicio de Endocrinología, Area 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. 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, Neumonología. 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. Pablo Masure, Gastroenterología. Director Honorario de la Revista Acta Gastroenterológica Latinoamericana, Sociedad Argentina de Gastroenterología, 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 Neumonología, Universidad del Salvador, BA, Arg.

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

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

†Dr. Santiago Pavlovsky, Hematología. Miembro asesor desde 2002 del International Network for Cancer Treatment and Research, Bruselas, Bélgica; Director Científico de Fundación Argentina contra la Leucemia, BA, Arg.

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. Daa 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. Ing. Máximo Valentinuzzi, Fisiología Biofísica-Bioingeniería. Departamento de Bioingeniería del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Arg.

Dr. José Vázquez, Urología. 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.siicsalud.com/main/siicestr.htm.

Nuestras Novedades

■ SIIC Informa

Importancia de la publicación científica en la formación del médico joven

SIIC en el Congreso del Colegio Americano de Cardiología 2011

Expertos invitados

■ Revisiones

Analizan el uso de ventilación no invasiva en las exacerbaciones de la EPOC

Esta revisión se centra en los recientes avances en el uso de ventilación no invasiva para el tratamiento de la reagudización de la insuficiencia respiratoria crónica debida a exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.



El sistema renina-angiotensina-aldosterona y el estado protrombótico en la hipertensión arterial

El potencial efecto antitrombótico de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría contribuir a la preservación de la función cardiovascular.

Posibles conductas terapéuticas frente a la colitis ulcerosa refractaria a esteroides

El propósito de este trabajo es revisar, a partir de los ensayos clínicos publicados, las opciones terapéuticas para los pacientes con colitis ulcerosa grave refractaria a esteroides.

Estrategias de inmunización en niños VIH positivos

La inmunización de los niños VIH positivos es un campo de rápida evolución dada la mayor disponibilidad actual de la terapia antirretroviral. Para los países con recursos limitados se postula la creación de normativas de revacunación de rutina sin una pesquisa previa de anticuerpos.

■ Originales



Estudian las características histopatológicas y moleculares de las células de Langerhans en la mucosa bucal

Actualización concentrada de los últimos estudios realizados donde se destaca el conocimiento de los marcadores inmunológicos y las características fundamentales de los subtipos, células de Langerhans y células plasmocitoides, especialmente en la mucosa oral.

Enseñanza de Salud Pública durante la formación médica en la India

En este estudio se intenta ofrecer una visión general de la enseñanza de Medicina Comunitaria en el nivel de programa de las facultades de medicina de India.

Proponen nuevas recomendaciones para la reanimación cardiopulmonar pediátrica

Se destacan las novedades del ILCOR 2010: aspectos médicos, legales y sociales relacionados con optimizar los resultados en la práctica de la reanimación cardiopulmonar pediátrica en la atención hospitalaria de las guardias de emergencias.

■ Entrevistas

Factores predisponentes y evolución del neumomediastino espontáneo en niños y adolescentes

El neumomediastino de niños y adolescentes suele constituir una afección benigna y autolimitada. Se reconoce al asma como principal factor de predisposición.

Página

212

214

214

216

220

225

229

236

241

247

252

■ Papelnet SIIC

Describen las causas no orgánicas del dolor abdominal recurrente en niños

El tratamiento psicossomático del dolor recurrente de origen psicossomático aparece como una alternativa alentadora, aunque se requieren estudios aleatorizados y controlados para confirmarlo.

Comparación de programas de formación en investigación

En este artículo se comparan dos intervenciones educativas a través del compromiso participativo de los estudiantes en las diferentes unidades de aprendizaje.

Enfermedad tipo influenza grave: estudio clínico de 120 días en una unidad de cuidados intensivos

La enfermedad tipo influenza grave fue una enfermedad de mujeres jóvenes en Matanzas. La asociación con severas complicaciones fue infrecuente pero de alta mortalidad.

■ Red Científica Iberoamericana (RedCibe)

El equipo de salud también debe prestar atención a los cuidadores de enfermos terminales

La atención al paciente terminal no debe centrarse únicamente en el enfermo sino que comprende igualmente a su entorno más cercano, especialmente al cuidador principal.

Importancia de la relación cobre-zinc como indicador bioquímico de dismenorrea primaria

La dismenorrea primaria requiere de una evaluación de los niveles séricos de cobre y zinc antes del ciclo menstrual y durante éste, permitiendo administrar estos elementos y minimizar el impacto que esta entidad ocasiona, tales como depresiones, dolores, irritabilidad de conducta, lo que conlleva ausentismos escolares y laborales.

Describen el nivel de conocimiento acerca del sistema de farmacovigilancia

Se demuestra la necesidad de continuar con el fomento de la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública en general.

Abordagem multidisciplinar do (del) paciente diabético com infecção nos pés (en los pies): prevenção de amputação maior

A abordagem multidisciplinar, com uma interação harmônica entre as equipes assistentes, favorece o tratamento e a manutenção de um coto mais distal.

Combinan novedades tecnológicas con saberes ancestrales en la atención médica

El respeto a los conocimientos adquiridos por las diversas culturas en el ámbito de la salud ya figura en la Carta Magna de Ecuador, y actualmente se está trabajando para su regulación a nivel legal para evitar caer en la charlatanería o el curanderismo.

Actualización y costos de los estudios y el tratamiento de la osteoporosis en la Argentina

El presente estudio fue realizado para conocer la actualidad de la osteoporosis, el número de enfermos, los equipamientos de nuestro país, los costos individuales del estudio y el tratamiento.

■ Crónicas de autores

Infección por *Rickettsia massiliae* en el nuevo mundo

*Con este trabajo se pone en evidencia el papel de *Rickettsia massiliae* como agente etiológico de rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas en el nuevo mundo (Buenos Aires, Argentina), utilizando técnicas de biología molecular.*

Página

254

254

254

255

259

260

263

264

266

269

	Página		Página
Niveles altos de arsénico en cabello de niños mexicanos en comunidades expuestas a agua contaminada		Gestión de riesgos de calidad en el proceso de manufactura de un planticuerpo para la producción de vacunas	
<i>Los niveles altos de arsénico encontrados en la población pediátrica de comunidades rurales del Estado de Guanajuato, en México, implican un riesgo para la salud.</i>	269	<i>La aplicación de la gestión de riesgos trajo como resultados mayores rendimientos en el proceso de manufactura del planticuerpo y disminución de los costos por concepto de rechazos</i>	274
Los dendrímeros carbosilano son capaces de transfectar astrocitos humanos con ARNsi contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)		Casos clínicos	
<i>En este trabajo se propone el uso del dendrímero carbosilano 2G-NN16 como transfectante de ARNsi anti-VIH en células del SNC y como tratamiento para la infección de astrocitos por aislados X4-VIH y R5-VIH.</i>	270	Presentación inusual de un meningioma primario múltiple intratorácico	
La respuesta inmune es necesaria para una quimioterapia metronómica eficaz		<i>El trabajo pone énfasis en la caracterización histológica e inmunohistoquímica de esta entidad infrecuente.</i>	276
<i>En el presente trabajo demostramos que la modulación de la respuesta inmune también estaría involucrada en el efecto terapéutico antitumoral de la quimioterapia metronómica con ciclofosfamida obtenido en un modelo de linfoma murino.</i>	273	Colegas informan	280
Evolución de residuos de fungicidas durante la elaboración de cerveza		Cartas a SIIC	290
<i>Todas las etapas de elaboración contribuyen de manera importante a la eliminación de residuos, si bien una fracción importante queda retenida en el bagazo, subproducto empleado preferentemente en alimentación animal.</i>	273	Instrucciones para los autores	292
		Eventos auspiciados por SIIC	296
		Salud al margen	298

Table of Contents

Our News	212	Undergraduate teaching of public health in medical colleges of India	
SIIC Informs		<i>This paper aims to give an overview of the teaching of Community Medicine at undergraduate level in medical colleges in India.</i>	241
Importance of scientific publications for young medical trainees	214	New developments in pediatric cardiopulmonary resuscitation	
SIIC at the Congress of the American College of Cardiology 2011	214	<i>An account of recent developments at ILCOR 2010: medical, legal and social aspects of optimizing outcomes in pediatric cardiopulmonary resuscitation.</i>	247
Revisions		Interviews	
Non-invasive ventilation in acute COPD exacerbation		Spontaneous pneumomediastinum in children and adolescents: predisposing factors and evolution	252
<i>This review focuses on recent progress in the use of non-invasive ventilation in treating relapses in chronic respiratory insufficiency due to exacerbations of chronic obstructive lung disease.</i>	216	SIIC Papelnet	254
The renin-angiotensin-aldosterone system and prothrombotic state in arterial hypertension		Red Científica Iberoamericana (Ibero-American Scientific Net)	
<i>The potentially antithrombotic effect of the renin-angiotensin-aldosterone system inhibiting agents may in turn support the preservation of cardiovascular function.</i>	220	Care of patients' families during final stages of cancer	255
Options for steroid-refractory ulcerative colitis		Importance of the copper-zinc ratio as a biochemical indicator of primary dysmenorrhea	259
<i>Based on published clinical assays, this paper reviews the therapeutic options for patients with severe grave steroid-refractory ulcerative colitis.</i>	225	Description of levels of knowledge on the pharmacovigilance system	260
Immunization strategies for HIV-infected children after immune reconstitution with antiretroviral therapy		Multidisciplinary approach to the diabetic patient with foot infection: prevention of major amputation	263
<i>Immunization in HIV-infected children is a rapidly evolving field with antiretroviral therapy (ART) becoming more freely available in developing countries.</i>	229	New technologies combined with ancestral knowledge in medical attention	264
Originals		Update on osteoporosis in Argentina and treatment costs	266
Langerhans cells in oral mucosa. Hystopatological and molecular characterization		Authors' chronicles	269
<i>We present a condensed update of the recent studies made, highlighting the knowledge acquired on immunological markers and the essential characteristics of dendritic cell subtypes, Langerhans cells and plasmacytoid cells, especially in the oral mucosa.</i>	236	Case reports	276
		Colleagues inform	280
		Letters to SIIC	290
		Guidelines for authors	292
		Beyond health	298



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

SIIC Data Bases incorpora la sección Iberomédica

SIIC Data Bases incorporó la sección Iberomédica para la clasificación continua de publicaciones biomédicas prestigiosas editadas en América Latina, España y Portugal. El nuevo sector de la base de datos reunirá un selecto grupo de revistas evaluadas previamente por los comités científicos de SIIC y por especialistas de sus respectivos países. La entusiasta respuesta de los editores demuestra la necesidad de estrechar lazos en torno a objetivos comunes que prioricen la promoción de la abundante investigación publicada en los medios científicos de la región. A modo de excepción fueron invitados especialmente algunos medios de países latinos que abordan temáticas afines con la Atención Primaria de la Salud.

A continuación copiamos algunos ejemplos de respuestas elegidas al azar, escritas por editores convocados:



"La indización en los índices internacionales constituye un apoyo importante y será para nosotros un honor que nuestra revista esté incluida en la Base de Datos de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica que Ud. preside."

Boletín de Malariología y Salud Ambiental
Instituto de Altos Estudios Dr. Arnoldo Gabaldon
Maracay, Venezuela



"Thank you for your email. We are glad to know that you wish to receive the last three issues of Annali for evaluation and indexing in SIIC Data Bases."

Aumenterà la circolazione degli Annali, va molto bene!"
Annali Istituto Superiore di Sanità
Roma, Italia



"Terei imenso prazer em contribuir no julgamento da qualidade científica de manuscritos relacionados com a Fonoaudiologia e áreas correlatas. Obrigada pelo convite... O interesse específico por um dos temas abordados evidencia as enormes possibilidades de cooperação científica entre nossos países. A notícia de que a Revista Pro-Fono já está indexada à SIIC Data Bases é muito boa. Da mesma forma, há um grande interesse em termos a Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia também indexada à SIIC Data Bases."

Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia
Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia
São Paulo, Brasil



"La Comisión Editora de la Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología, RSVM, recibió con entusiasmo la propuesta de incluir a nuestra revista en la base de datos de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Creemos que sistemas de información como SIIC contribuyen de manera muy especial a la visibilidad de las revistas de la región. Finalmente, quisiéramos señalar que en el caso de la RSVM los interesados pueden bajar los artículos en formato pdf, sin costo alguno."

Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología
Caracas, Venezuela



"Para nuestra revista y en lo personal para mí es un honor que Ud. decida evaluarla para ingresar en dicha base de datos, reconocida por su seriedad y prestigio."

Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación
Ciudad de La Habana, Cuba



"Con agrado hemos recibido su invitación para evaluar nuestra revista Humanidades Médicas para poder formar parte de la base de datos de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)..."

Humanidades Médicas
Camagüey, Cuba



"Es una alegría haber incluido el Dental Press Journal of Orthodontics en su lista de destinatarios para formar parte de esta importante base de indexación."

Dental Press
Maringá, Brasil



"Agradecemos o interesse por História, Ciências, Saúde - Manguinhos e aproveito a oportunidade para ratificar nosso interesse em participar da Sociedade Iberoamericana de Informação Científica (SIIC)."

Revista História, Ciências, Saúde - Manguinhos
Rio de Janeiro, Brasil



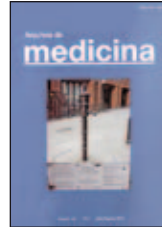
"Hemos recibido con gran satisfacción e interesados en que los contenidos de MediSur formen parte de SIIC Data Bases... Conocemos de la experiencia de ustedes en este campo y del gran trabajo que han realizado y realizan..."
Medisur
Cienfuegos, Cuba



"Recibimos con beneplácito la indexación de nuestra revista Vitae en SIIC Data Bases, sección Iberomédica; esto nos estimula al mejoramiento continuo para mantener la calidad de dicha publicación."
Revista Vitae
Facultad de Química Farmacéutica,
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia



"Nuestro más sincero agradecimiento por la invitación que nos hace, y que aceptamos por supuesto con muchísima ilusión. Enfermería Global se encuentra en este momento con una media de 2 000 visitas diarias a sus páginas, y a partir de este mes de enero, saldrá con una periodicidad trimestral."
Enfermería Global, Universidad de Murcia,
Murcia, España



"Tenemos el agrado de recibir el interés mostrado por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) para evaluar y, posiblemente, incluir nuestra revista en la base de datos de SIIC."
Arquivos de Medicina
Porto, Portugal



"Su excelente base de datos es una gran contribución que todos reconocemos y agradecemos... Le agradecemos mucho su interés en colocarla en su base de datos."
Revista Colombiana de Cirugía
Bogotá, Colombia



"Atendiendo a su invitación para el estudio de la revista Biomédica y posterior inclusión en la base de datos SIIC Data Bases de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Quedamos atentos a los resultados de la evaluación."
Biomédica
Bogotá, Colombia



"Agradecemos infinitamente su consideración para inclusión en SIIC Data Bases de la Revista Archivo Médico de Camagüey."
Revista Archivo Médico de Camagüey
Camagüey, Cuba



"Agradecemos a distinção e sentimo-nos honrados em fazer parte desta prestigiosa base de dados"
Revista Fisioterapia em Movimento
Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Paraná, Brasil



"Vimos por este meio agradecer todo o processo de avaliação editorial que conduziu à aceitação da revista Motricidade por parte da SIIC Data Bases. Atendendo ao solicitado, informamos que iremos colocar a referência à classificação da SIIC DB no nosso sítio (ver Indexação em www.revistamotricidade.com/pt/prop.html e homepage em www.revistamotricidade.com/pt/index.html) e na Ficha Técnica da versão impressa da revista."
Motricidade
Vila Real, Portugal



"En atención a su amable solicitud al Editor, hago envío de los tres ejemplares de la Revista Colombiana de Anestesiología para evaluación y posterior publicación en su prestigiosa base de datos de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)."
Sociedad Colombiana de Anestesiología (SCAPRE)
Bogotá, Colombia



"Reciba un cordial saludo de la Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Agradecemos a Ustedes el habernos incluido en su portal lo que nos obliga a mantener un programa permanente en la calidad científica y editorial que corresponda a las políticas de su Institución."
Revista Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia



"Agradecemos su contacto solicitando el envío de los tres últimos ejemplares de la revista Acta Paulista de Enfermagem para proceder a su análisis, teniendo en vista su inclusión en SIIC Data Bases (SIIC DB), Sección Iberomédica. Informamos que estamos enviando, conforme solicitado, los ejemplares de la revista y confirmamos nuestro interés de que sea incluida en SIIC Data Bases Iberomédica."
Acta Paulista de Enfermagem
São Paulo, Brasil

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

Importancia de la publicación científica en la formación del médico joven

Miguel Angel Falasco (h)

Director Ejecutivo de Trabajos Distinguidos en Clínica Médica
Doctor, Profesor, Jefe de Docencia e Investigación, Hospital Interzonal General de Agudos Pedro Fiorito, Presidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El profesional de la salud tiene la enorme responsabilidad de mantenerse actualizado para lograr una medicina de calidad, reconociendo a la profesión médica como una práctica ética, donde la importancia del autoaprendizaje y de la educación médica continua son pilares fundamentales para afianzar el desarrollo de competencias simbólicas, analíticas y comunicacionales, para lograr un posicionamiento crítico, con sólidos argumentos frente a la construcción del conocimiento científico y tecnológico.

Las necesidades informativas existen, principio que rige al profesional de la salud como usuario potencial de la documentación científica. Tal necesidad se origina de una actividad social que responde a leyes concretas, aunque poseen a su vez una carga subjetiva de parte del médico, quien como persona tiene pretensiones individuales relacionadas con la forma, el contenido y el tipo de información, según se desempeñe en la investigación, la docencia, la labor asistencial o la administración de salud.

El médico clínico especialmente el recientemente graduado desarrolla una tarea asistencial, en la cual dedica casi todo su tiempo al cuidado de los pacientes, lo que limita su tiempo para formarse. Su demanda de información está orientada fundamentalmente a apoyar las decisiones clínicas, a cuyo efecto desea hallar respuestas confiables, rápidas,

fiabiles, relevantes, accesibles, orientadas a problemas reales, ligadas a la investigación e independientes, procurando que este tipo de datos provengan de textos escritos en su propia lengua que garanticen una herramienta muy valiosa para la información, la educación, la actualización, la investigación y la formación médica. Una de las fuentes, tal vez la primaria para dar una respuesta a esta problemática, son las revistas médicas. La reedición de *Trabajos Distinguidos en Clínica Médica*, publicación cuyo origen se remonta a 1985, con un Consejo Editorial conformado por prestigiosos médicos internistas del país y del extranjero, transcurre por ese camino e intenta ofrecer una solución al problema de la actualización continua, llevando al profesional a poder acceder a una selección de material de alto nivel científico.

Desde la primera revista médica de nuestro país, "Anales de la Academia de Medicina de Buenos Aires", con un único volumen que correspondió al año 1823 en donde Manuel Moreno –hermano de Mariano– realizó la introducción a un Curso de Química, se han ido publicando cada vez más revistas con tiradas amplias. Es así que, gracias a Laboratorios Phoenix y al enorme esfuerzo de todos los que forman parte de SIIC, se ha podido realizar una producción de 20 000 ejemplares por cada número, con lo que se alcanza una de las distribuciones más importantes en publicaciones médicas en Argentina.

La toma de conciencia de la importancia estratégica que tienen para promover el crecimiento económico de los países y el desarrollo social, de las ciencias y de la tecnología, tanto la educación como las fuentes de información como *Trabajos Distinguidos en Clínica Médica*, constituye una herramienta importante para la ejecución de una medicina comprometida con la realidad social, con un enfoque científico, antropológico y humanístico.

SIIC en el Congreso del Colegio Americano de Cardiología 2011

Miguel González

Corresponsal invitado de SIIC para la colección *Quid Novi?*
Coordinador de Internación, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Desde el 2 hasta el 5 de abril del corriente año se llevó a cabo en la ciudad de Nueva Orleans uno de los eventos científicos más esperados por la comunidad cardiológica mundial, el Congreso del Colegio Americano de Cardiología (*American College of Cardiology [ACC]*). Su nivel académico, la presencia de personalidades de la cardiología internacional, el número de asistentes y, en especial, las novedades de los estudios de investigación que se presentan hacen de este Congreso una cita especial en la agenda de los cardiólogos. El lema fue el *Profesionalismo cardiovascular* y está relacionado con los cambios y el dinamismo de nuestra profesión en la próxima década.

La estructura del Congreso está dividida en dos grupos de sesiones: el ACC.11 en el que sus tópicos están en general dirigidos hacia el cardiólogo clínico, y el i2 (*Innovation in Intervention*), con temas más habituales para el cardiólogo intervencionista. Luego de una rigurosa selección, en este congreso se expusieron 2 100 resúmenes, en presentaciones

libres y posters, provenientes de todo el mundo. Ocuparon la exposición comercial más de 300 stands de la industria farmacéutica y de tecnología médica, así como educacionales y societarios, lugar habitual para encuentros entre colegas y para conocer conocer las últimas novedades en este rubro.

Un reciente análisis de la situación médica en los Estados Unidos (que probablemente se produzca también en nuestro país) mostró que en muchos hospitales existe una alta tasa de reinternación en el período inmediato posterior al alta para situaciones clínicas como insuficiencia cardíaca, síndromes coronarios agudos y neumonía. La llamada H2H (*hospital to home*) es una nueva iniciativa del ACC que se propone el objetivo de reducir estas readmisiones con programas que mejoran los procesos de cuidado del paciente en el período inmediato posterior al alta.

Los llamados *Late-Breaking Clinical Trials* (LBCT) son las sesiones de mayor concurrencia del congreso en donde se presentan las novedades de los estudios de investigación, cuyos resultados finales son desconocidos por todos los asistentes hasta el momento de su presentación y, por supuesto, aún no han sido publicados (algunos de ellos se publican en importantes revistas científicas, coincidentemente con la realización del Congreso). En esta ocasión, fueron presentadas cuatro grandes sesiones de LBCT, desde el 3 al 5 de abril, ante un auditorio masivo, y con interesantes resultados.

Textos esenciales para el ejercicio responsable de la medicina



www.siicsalud.com

actualización científica confiable

**Resúmenes conceptuales, amplios
y objetivos (ReSIIC), para estudiar
en castellano**

elaborados en base a trabajos originales
completos, seleccionados por especialistas
y provistos a SIIC por las principales fuentes
biomédicas del mundo.

**Artículos exclusivos, originales
e inéditos, arbitrados por expertos
del país y el extranjero.**

Trabajos completos editados en castellano,
portugués e inglés, escritos por renombrados
especialistas de la Argentina, Iberoamérica
y el Resto del Mundo.

siicsalud edita 60 a 80 informes por día;
se ordena en 55 especialidades biomédicas y 2 700 secciones;
transmite por semana, quincena o mes, 55 boletines especializados (*newsletters*) a 370 000 usuarios;
aloja 150 000 informes especializados de SIIC *Data Bases*.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Analizan el uso de ventilación no invasiva en las exacerbaciones de la EPOC

Non-invasive ventilation in acute COPD exacerbation



Nicolas Ambrosino
Head of Pulmonary and Respiratory Intensive Care Unit, University Hospital Pisa, Pisa, Italia

Adriano Di Paco, Weaning and Pulmonary Rehabilitation Unit, Auxilium Vitae, Volterra, Italia

Abstract

Introduction: acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) are relevant events in the natural course of disease. **Background:** there is strong evidence that the use of non-invasive mechanical ventilation (NIV) prevents endotracheal intubation and facilitates extubation in patients with AECOPD. **Less evidence supports this modality in exacerbations of asthma.** **Results and conclusions:** NIV should be applied under close clinical and physiological monitoring for signs of treatment failure with availability of prompt intubation. **A trained team, careful patient selection and optimal choice of devices can optimize outcome of NIV.**

Key words: acute respiratory failure, COPD, mechanical ventilation, non invasive ventilation, endo-tracheal intubation



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

Resumen

Introducción: Las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son eventos relevantes en la evolución natural de esa entidad. **Antecedentes:** Existen pruebas sólidas para el uso de la ventilación no invasiva (VNI) para evitar la intubación endotraqueal y para facilitar la extubación de los pacientes con exacerbaciones agudas de la EPOC. Hay menos datos que avalen esta modalidad para las exacerbaciones asmáticas. **Resultados y conclusiones:** La VNI debería aplicarse bajo un riguroso monitoreo clínico y fisiológico para detectar signos de insuficiencia respiratoria y con disponibilidad inmediata para la intubación. Un equipo entrenado, una cuidadosa selección de los pacientes y una elección adecuada de los instrumentos, pueden optimizar los resultados de la VNI.

Palabras clave: insuficiencia respiratoria aguda, EPOC, ventilación mecánica, ventilación no invasiva, intubación endotraqueal

Introducción

Las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EAPOC) son eventos relevantes en la evolución natural de la enfermedad que derivan en un deterioro de la función pulmonar y de la calidad de vida, y un pronóstico grave a corto y largo plazo.¹ La frecuencia de las EAPOC aumenta a medida que lo hace la gravedad de la enfermedad, y los pacientes con EPOC grave, en especial aquellos con comorbilidades graves, son los más propensos a EAPOC más graves y a las internaciones, principalmente en los meses de invierno.²⁻⁴ Esta revisión no incluye el tratamiento farmacológico. Generalmente se recomienda una terapia escalonada, tanto en el ámbito domiciliario como en el hospitalario. La aparición de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) es indicación de internación, para valorar su gravedad, diagnosticar su causa, y para la administración de oxígeno con ventilación mecánica o sin ella, con un abordaje temprano no invasivo como primera medida de intervención. Un episodio muy grave con compromiso vital requiere la internación en una unidad de cuidados intensivos (UCI).⁵

En los casos de IRA, el tratamiento médico puede maximizar la función pulmonar y revertir la causa precipitante, dado que la ventilación mecánica permite ganar tiempo. La ventilación mecánica funciona porque permite reducir la carga de los músculos respiratorios, aumentar la ventilación alveolar con el objetivo de aliviar la disnea, mejorar la

oxigenación arterial y, finalmente, la hipercapnia y la acidosis respiratoria asociada.⁶ La ventilación mecánica invasiva se relaciona con complicaciones potenciales graves en función de la intubación endotraqueal (IET), por el tubo de traqueostomía, por el barotrauma o volutrauma y por la pérdida de las defensas de la vía aérea. Luego de la extubación o con las traqueostomías prolongadas pueden aparecer otras complicaciones.⁷ La mayoría de estas complicaciones pueden evitarse mediante la ventilación mecánica no invasiva (VNI), que puede tener una efectividad similar en relación con la ventilación.⁵ La VNI reduce el riesgo de la neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) y otras infecciones nosocomiales, al preservar los mecanismos de defensa de las vías aéreas y disminuir la necesidad de monitoreo invasivo.^{8,9} Esta modalidad es más cómoda para el paciente y le permite comer, beber, toser, usar tratamientos inhalatorios y hablar, lo que evita y reduce la necesidad de sedación.⁸⁻¹⁰ No se señalaron incrementos en los costos o en el trabajo de las enfermeras en comparación con la ventilación mecánica invasiva.^{11,12}

Según la *International Consensus Conference* de 2001,¹³ la VNI se define como cualquier forma de apoyo ventilatorio aplicado sin IET, e incluye la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), con presión positiva inspiratoria o sin ella, con sistemas ciclados por presión o ciclados por volumen, ventilación asistida proporcional (VAP), y el uso de mezclas gaseosas de oxígeno y helio (heliox). La VNI es uno de los descubrimientos más importantes en la neumonología de los últimos 20 años.^{14,15} Una búsqueda bibliográfica entre 1983 y 2010 (palabras clave: ventilación mecánica no invasiva; ventilación mecánica no invasiva e insuficiencia respiratoria aguda; ventilación mecánica no invasiva y exacerbaciones de EPOC) arroja 1 876 referencias (423

Recepción: 26/4/2010 - Aprobación: 25/10/2010
Primera edición, www.sicisalud.com: 2/11/2010

Enviar correspondencia a: Nicolas Ambrosino, University Hospital Pisa, 56124, Pisa, Italia
nico.ambrosino@gmail.com

revisiones), 568 (148) y 104 (34), respectivamente.¹⁶ De hecho, un estudio realizado en 34 UCI en 23 países, que describió diferentes métodos de ventilación mecánica y la influencia de los trabajos aleatorizados, evaluó los hallazgos en un grupo de pacientes de 1998 y, al compararlos con resultados de 2004, encontró que el uso de la VNI había aumentado (4.4% frente a 11%).¹⁷

Esta revisión se enfocará en los recientes avances en el uso de la VNI en el tratamiento de la reagudización de la insuficiencia respiratoria crónica, debida a EAPOC.

Existen pruebas sólidas del efecto de la VNI sólo en algunos casos de reagudización de la insuficiencia respiratoria crónica: para evitar el uso de IET en pacientes con EAPOC o con edema pulmonar cardiogénico, en los pacientes inmunocomprometidos, y como una forma de retiro gradual (*weaning*) de la ventilación mecánica invasiva en pacientes con EAPOC sometidos a IET.¹⁸ Los objetivos de la VNI pueden diferir según las enfermedades de base. Durante las EAPOC o el asma aguda, el objetivo es reducir la carga de los músculos respiratorios y aumentar la ventilación alveolar, para disminuir la hipercapnia y, así, mejorar la acidosis respiratoria, hasta que pueda revertirse la causa inicial.¹²

Diversos estudios prospectivos, aleatorizados y controlados,¹⁹⁻²⁶ revisiones sistemáticas y metanálisis^{5,14,15,27-29} demostraron con un buen nivel de evidencia la eficacia clínica de la VNI en el tratamiento de la reagudización de la insuficiencia respiratoria crónica debida a EAPOC. En comparación con el tratamiento médico tradicional solo, la VNI mejoró la supervivencia, redujo la necesidad de IET y las tasas de complicaciones, y disminuyó la estadía en la UCI. La VNI se postula como la intervención de primera elección en la ventilación en estos casos, con distintos tiempos y en diferentes lugares según la gravedad de la IRA.^{5,30,31}

Gravedad de la IRA

En los pacientes con EAPOC leves, sin acidosis respiratoria (pH > 7.35), la VNI no resultó más efectiva que el tratamiento médico tradicional para evitar la progresión de la IRA, o para reducir la mortalidad y el tiempo de internación; de hecho, la mayoría de los tratados no toleró la VNI.^{20,32,33} En los pacientes más comprometidos, con IRA moderada a grave, con los valores de pH entre 7.30 y 7.35, la VNI fue exitosa en distintos ámbitos, incluso en la sala de internación, para evitar la IET.²⁵ En los casos aun más comprometidos (pH < 7.25), las tasas de fracaso con VNI se relacionaron de manera inversa con la gravedad de la acidosis respiratoria, y aumentó hasta un 52% a 62%.^{22,24} El uso de la VNI como una alternativa a la IET no modificó las tasas de mortalidad ni la duración del apoyo ventilatorio, pero los pacientes tratados con VNI tuvieron menos complicaciones (p. ej.: NAV, destete dificultoso). Aun en estos casos graves, si bien el riesgo de fracaso es mayor, se justificaría un intento de VNI, si la IET no es estrictamente necesaria para proteger las vías aéreas, por la presencia de deterioro del sensorio o de *gaspings*,^{17,19,21} siempre y cuando la IET sea rápidamente accesible.

La encefalopatía grave se ha considerado una contraindicación para la VNI debido a la preocupación de que el deterioro del sensorio pudiese predisponer a la aspiración.⁵ Recientemente se informaron resultados positivos con la VNI incluso en pacientes con alteraciones del nivel de conciencia debidas a la IRA hipercápnica.^{34,35} En un estudio prospectivo de casos y controles con pacientes con EAPOC y encefalopatía hipercápnica moderada a grave, el uso de la VNI comparado con el de la ventilación mecánica invasiva, se asoció con supervivencia similar a corto y largo plazo, menos infecciones nosocomiales, y menor duración

de la ventilación mecánica y de la internación en el subgrupo tratado exitosamente con VNI.³⁶

Asma

A diferencia de las EAPOC, el uso de la VNI en las exacerbaciones graves del asma que llevan a IRA está menos fundamentado. Meduri y col. informaron el uso exitoso de la VNI en 17 episodios de estado asmático,³⁷ y un estudio retrospectivo no controlado arrojó resultados favorables con la VNI en 22 pacientes con estado asmático e hipercapnia.³⁸ Dos trabajos controlados más recientes no fueron concluyentes.^{39,40} Según un reciente análisis de la base de datos Cochrane, el uso de la VNI en el asma aguda debe contemplarse como una medida prometedora pero controvertida,⁴¹ mientras que el *British Thoracic Society Standards of Care Committee* sugiere que la VNI no debe usarse de forma rutinaria en el asma aguda, pero puede considerarse un intento en aquellos pacientes que no respondan rápidamente a los tratamientos tradicionales.⁴²

El retiro gradual de la ventilación mecánica invasiva en pacientes con EAPOC

La VNI también se usó para facilitar el retiro gradual de la ventilación mecánica invasiva en los pacientes con EAPOC y con reagudizaciones de la insuficiencia respiratoria crónica que fracasan con pruebas únicas^{43,44} o múltiples⁴⁵ con piezas en T. Un metanálisis de los estudios que compararon las estrategias habituales de destete para lograr la extubación temprana con aplicación inmediata de la VNI, mostró resultados favorables, entre ellos menores tasas de mortalidad, de NAV y menor tiempo total de ventilación mecánica.⁴⁶ Las razones fisiopatológicas de estos resultados pueden ser que la VNI es tan capaz como la invasiva de reducir la carga de los músculos respiratorios y mejorar el intercambio gaseoso.⁴⁷

Claves del éxito

El éxito de la VNI en la IRA depende de diversos factores. La selección de los pacientes apropiados es crucial. La mayoría de las contraindicaciones para la VNI, enumeradas en la Tabla 1, reflejan los criterios de exclusión en los estudios aleatorizados y controlados, lo que implica que más que contraindicaciones son situaciones para las que la VNI no ha sido probada.⁴⁸ Aunque el criterio clínico es importante en la toma de decisiones, el uso de factores predictivos también puede resultar útil. La mejora en los gases en sangre arterial y en el estado del sensorio, o la respuesta de un conjunto de parámetros clínicos y fisiológicos dentro de la primera y segunda hora de la VNI se usan como predictores del éxito o del fracaso en los pacientes con EPOC.⁵⁰⁻⁵³ La falta de mejoría en estos factores predictivos, así como la presencia de contraindicaciones (Tabla 1), también pueden considerarse como criterios para la interrupción de la VNI y la intubación o reintubación. Otro aspecto en la evaluación del probable resultado de la VNI es la colonización de la vía aérea con bacilos gramnegativos no fermentadores, cuya presencia se asocia notablemente con el fracaso.⁵⁴ No obstante, aun ante una buena respuesta inicial, los pacientes con EPOC con IRA grave tratados con VNI pueden presentar un deterioro posterior (luego de más de 48 horas) y requerir con frecuencia la IET.⁵⁵

La aplicación de la VNI sigue una curva de aprendizaje. Se informó que las tasas de éxito se mantienen estables pese a la creciente gravedad de la IRA, a medida que los profesionales de la salud están mejor entrenados en la técnica.⁵⁶ En un estudio retrospectivo de cohorte en 26

UCI en Francia, el entrenamiento en la implementación de la VNI en los pacientes críticos con EAPOC se asoció con mejoras en la supervivencia y redujo la frecuencia de infecciones intrahospitalarias.⁵⁷

El monitoreo cuidadoso es indispensable, especialmente durante el período inicial de la VNI. Un monitoreo adecuado comprende una supervisión estricta de los signos respiratorios y neurológicos por parte de enfermería, el control no invasivo de la saturación de oxígeno, de la frecuencia cardíaca, o electrocardiograma, y la presión arterial, y el uso preferencial de ventiladores con la posibilidad de supervisar las presiones de la vía aérea, el volumen espirado y el flujo de aire. El monitoreo depende fundamentalmente del lugar donde se haga la VNI, y puede determinar los resultados de la intervención.

La selección de pacientes debe contemplar el lugar disponible para realizar la VNI.⁵⁸ Diversos estudios aleatorizados y controlados respaldan la efectividad de la VNI en la UCI, el sector respiratorio intermedio de la UCI, la sala de internación^{19,25,59,60} y la sala de guardia.⁶¹ A pesar del éxito demostrado con la VNI en los pacientes con EAPOC, las tasas de su utilización varían enormemente entre diferentes hospitales de agudos, aun dentro de una misma región.⁶²⁻⁶⁴ Una serie de casos presentada recientemente informó la efectividad de la VNI incluso en pacientes con IRA moderada a grave (pH < 7.25) secundaria a EAPOC en salas generales de internación.⁶⁵

La poca tolerancia a la máscara, las lesiones cutáneas y las fugas figuran entre los factores que determinan el fracaso de la VNI y la necesidad de IET,¹⁸ por lo tanto la interfaz es un tema crucial que afecta los resultados. Si bien la máscara facial generalmente se considera la primera opción para aplicar la VNI en la IRA, las máscaras nasales tuvieron tasas de éxito similares y aun mayor tolerabilidad que las orofaciales.⁶⁶ Un estudio fisiológico señaló que el volumen interno de las máscaras no parece ejercer un efecto de espacio muerto sobre el intercambio gaseoso en el corto plazo, en la ventilación por minuto o en el esfuerzo del paciente.⁶⁷ En conjunto, estos resultados indican que en la práctica clínica las interfaces pueden intercambiarse, siempre y cuando se realicen los ajustes de los parámetros del ventilador. Una estrategia posible en el tratamiento inicial con la VNI de una reagudización de insuficiencia respiratoria crónica podría ser el uso de una máscara facial como primera opción, y luego cambiarla por una nasal si la VNI debiera prolongarse, para mayor comodidad del paciente al reducir las complicaciones relacionadas con la facial.⁶⁸

Recientemente, se utilizó un casco para disminuir la incomodidad, la necrosis cutánea por presión, la irritación ocular y la distensión gástrica. Sin embargo, algunas características mecánicas, como su gran volumen y el collar blando, podrían dificultar la interacción del paciente con el ventilador, en comparación con las máscaras faciales. En voluntarios sanos se observó un aumento en el tiempo de retraso y en los esfuerzos inspiratorios ineficaces. Cuan-

do se agregó una resistencia, el esfuerzo inspiratorio y la asincronía con el ventilador aumentaron, y la depuración del dióxido de carbono empeoró.^{70,71} Las máscaras faciales y los cascos fueron tolerados por igual por los pacientes y ambos fueron efectivos en la mejora del intercambio gaseoso y en la reducción del esfuerzo inspiratorio. Sin embargo, el casco fue menos eficiente en disminuir este último y empeoró la interacción entre el paciente y el ventilador.⁷² En un estudio fisiológico reciente que comparó la máscara facial con el casco, este resultó en mayor esfuerzo muscular inspiratorio y empeoró la sincronía ventilador-paciente, pero la diferencia se anuló al aumentar tanto la presión de soporte como la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y al usar una mayor tasa de presurización. Estos ajustes específicos mejoraron el retraso en el disparo, en comparación con el uso del casco sin ellos. La tolerancia fue igual con los distintos métodos.⁷³ Además, un informe reciente sugiere la necesidad de un sistema permanente de monitoreo y alarma con el uso de CPAP con el casco para reducir el riesgo de falla accidental en la provisión de gases.⁷⁴ Más allá de la interfaz elegida, se ha propuesto una adecuada adaptación a la cara y el uso de filtros para virus y bacterias en el sistema de VNI, entre la máscara y el puerto de exhalación, para disminuir el riesgo de transmisión de infecciones del tracto respiratorio, con el peligro consiguiente para los agentes de salud.⁷⁵

En la teoría, la VNI podría aplicarse con modalidades ventilatorias similares a través de un tubo endotraqueal o de una cánula de traqueostomía. En la realidad, la disponibilidad y las circunstancias de los ventiladores son diferentes.⁷⁶ La ventilación por máscara se implementa en forma casi exclusiva mediante ventiladores ciclados por presión, aunque no se observaron diferencias en las tasas de éxito con los ventiladores ciclados por volumen.⁷⁷ Además, la VAP, otra forma de asistencia ventilatoria que se caracteriza por su proporcionalidad y su adaptabilidad a la intensidad y a los tiempos de los patrones respiratorios espontáneos, se usó como una forma experimental de VNI, y resultó efectiva para mejorar los gases en sangre arterial y para reducir el trabajo respiratorio en la EPOC grave.⁷⁸ Sin embargo, en un estudio multicéntrico, la VAP no demostró ser clínicamente superior al uso de la presión de soporte con máscara.^{79,80}

No hay normativas definitivas referidas a los parámetros ventilatorios. Los niveles teóricos de las presiones inspiratorias y espiratorias indicadas en cada enfermedad (ej.: presión de soporte máxima inspiratoria para aumentar el volumen corriente y la PEEP, para compensar el umbral de la carga impuesta por la PEEP intrínseca en los pacientes con EPOC) pueden variar según se use una máscara o un tubo endotraqueal. La decisión debe contemplar la capacidad de reducir el trabajo respiratorio al aportar un nivel de presión adecuado, frente al malestar y a la mayor fuga de aire que pueden aparecer con presiones más altas. De hecho, el acoplamiento del paciente a los parámetros ventilatorios es el factor clave para la elección de éstos.⁸¹

La presencia de fugas de aire es prácticamente una constante en la VNI, y puede afectar el mecanismo de disparo del ventilador, la fracción inspirada de oxígeno entregada y la humidificación del aire. El ajuste de la velocidad del flujo inspiratorio es importante para reducir esas pérdidas.⁸² Puede haber diferencias en función del ventilador utilizado (domiciliario o de UCI). Los ventiladores domiciliarios pueden compensar fugas significativas, mientras que los de las UCI generalmente no pueden lidiar con grandes pérdidas y debe ajustarse la sensibilidad del mecanismo

Tabla 1. Contraindicaciones de la VNI.

Paro cardiorrespiratorio
Encefalopatía grave
Hemorragia gastrointestinal grave
Inestabilidad hemodinámica grave con angina inestable o sin ella
Cirugía o traumatismo facial
Obstrucción de la vía aérea superior
Incapacidad de proteger la vía aérea con riesgo de aspiración o no
Incapacidad de controlar las secreciones

de disparo para evitar el autodesparador, y la asincronía entre el paciente y el ventilador,⁸³⁻⁸⁵ que representa uno de los principales problemas de la VNI durante los episodios de IRA⁸⁶ y en la ventilación de largo plazo en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.⁸⁷ Un estudio de laboratorio⁸⁸ confirmó que las fugas interfieren con funciones fundamentales de los ventiladores de la UCI. En términos generales, los modos de VNI pueden corregir parte de estas interferencias, pero con grandes variaciones de eficiencia según las máquinas. Los médicos deben estar atentos a estas diferencias cuando utilizan la VNI con un ventilador de UCI, aunque debieran preferir los diseñados específicamente para esta modalidad.

En sujetos normales, la humidificación por calor durante la VNI nasal alivia los efectos de las fugas de volumen corriente por la boca, y la resistencia nasal y mejora la comodidad general. Esta humidificación debe ser considerada como una parte del abordaje de los pacientes con síntomas nasales, una vez que se ha minimizado la fuga. Hay dos dispositivos de humidificación que se usan con los ventiladores de UCI: los sistemas activos (HH de *heated humidifiers*) y los pasivos (HME de *heated and moisture exchanges*). Un estudio fisiológico sugiere que el HME incrementa notablemente el esfuerzo respiratorio en comparación con el HH, en la VNI durante las EAPOC.⁸⁹ Incluso se demostró que durante la VNI, el espacio muerto aumentado del HME puede afectar la función ventilatoria y el intercambio gaseoso desfavorablemente, y reducir la

efectividad de la VNI en pacientes con IRA.⁹⁰ Durante la ventilación con casco, la humidificación puede ser difícil o imposible. El impacto de la humidificación sobre el éxito o el fracaso de la VNI es aún área de especulación.^{91,92}

El uso de heliox resultó alentador en la VNI durante las EAPOC, y en el asma,⁹³⁻⁹⁸ más allá de que un estudio reciente multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado, en 7 UCI, no pudo demostrar una superioridad estadística durante la VNI para evitar las tasas de IET en las EAPOC.⁹⁹ El uso de heliox es problemático dada la poca disponibilidad de sistemas aprobados para este fin, y la falta de estudios aleatorizados y controlados debidamente diseñados para definir su papel en la VNI en las EAPOC.¹⁰⁰

Conclusiones

La ventilación mecánica no invasiva tiene un papel importante en el tratamiento de los pacientes con EAPOC. Incluso en condiciones en las que la efectividad de la VNI está fuertemente respaldada, los pacientes deben ser monitoreados minuciosamente en busca de signos de fracaso terapéutico para intubarlos rápidamente, y así evitar una crisis. El uso de la VNI por parte de un equipo entrenado y con experiencia, la cuidadosa selección de los pacientes y la elección del lugar adecuado para el procedimiento deberían mejorar los resultados. Debe quedar claro que la VNI no es la panacea, ni un modo de ventilación mecánica opcional de menor calidad. Por otro lado, no puede reemplazar a la IET en todos los casos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- MacIntyre N, Huang YC. Acute exacerbations and respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 5:530-535, 2008.
- Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJP, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 179:369-374, 2009.
- Clini EM, Ambrosino N. Non pharmacological treatment and relief of symptoms. *Eur Respir J* 33:218-228, 2008.
- Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Medicine* 7:40, 2009; doi:10.1186/1741-7015-7-40.
- Ambrosino N, Vagheggin G. Noninvasive positive pressure ventilation in the acute care setting: where are we? *Eur Respir J* 31:874-886, 2008.
- Laghi F, Tobin MJ. Indications for mechanical ventilation. In Tobin MJ, (ed). *Principles & practice of mechanical ventilation*. 2nd Ed. McGraw-Hill, New York, pp. 129-162, 2006.
- Epstein SK. Complications associated with mechanical ventilation. In: Tobin MJ (ed): *Principles & practice of mechanical ventilation*. 2nd Ed. McGraw-Hill, New York, pp. 877-902, 2006.
- Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 284:2361-2367, 2000.
- Hess DR. Noninvasive positive pressure ventilation and ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 50:924-929, 2005.
- Mukhopadhyay A, Dela Pena E, Wadden B, Procyshyn M, Keang Lim T. Effects of inhalational bronchodilator treatment during noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care* 24:474.e1-5, 2009.
- Nava S, Evangelisti I, Rampulla C, Compagnoni ML, Fracchia C, Rubini F. Human and financial costs of noninvasive mechanical ventilation in patients affected by COPD and acute respiratory failure. *Chest* 111:1631-1638, 1997.
- Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 163:540-577, 2001.
- International Consensus Conference in Intensive Care Medicine: non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 163:283-291, 2001.
- Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 374:250-259, 2009.
- Keenan SP, Mehta S. Noninvasive ventilation for patients presenting with acute respiratory failure: the randomized controlled trials. *Respir Care* 54:116-124, 2009.
- www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez; accessed April 21, 2010.
- Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 177:170-177, 2008.
- Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 35:2402-2407, 2007.
- Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomized controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 341:1555-1557, 1993.
- Barbe F, Toghiani B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agusti AG. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 9:1240-1245, 1996.
- Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Chest* 114:1636-1642, 1998.
- Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 28:1701-1707, 2002.
- Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 151:1799-1806, 1995.
- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 333:817-822, 1995.
- Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 355:1931-1935, 2000.
- Squadron E, Frigerio P, Fogliati C, et al. Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive Care Med* 30:1303-1310, 2004.
- Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004104, 2004.
- Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med* 138:861-870, 2003.
- Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326:185-189, 2003.
- Nava S, Navalesi P, Conti G. Time of non-invasive ventilation. *Intensive Care Med* 32:361-370, 2006.
- Elliott MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a new gold standard? *Intensive Care Med* 28:1691-1694, 2002.
- Keenan SP, Powers CE, McCormack DG. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. *Respir Care* 50:610-616, 2005.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona y el estado protrombótico en la hipertensión arterial

The renin-angiotensin-aldosterone system and prothrombotic state in arterial hypertension



Anna Remkova

Prof MD, PhD, Dsc, Head of Department, Department of Internal Medicine Slovak Medical University in Bratislava, Bratislava, Eslovaquia

Milan Remko, Prof PhD, Dsc, Comenius University in Bratislava, Bratislava, Eslovaquia

Abstract

Arterial hypertension is associated with increased risk of occlusive thrombotic events, reflecting a prothrombotic state that is present in hypertensive patients. A number of haemostatic abnormalities appear to play a role in the thrombotic complications of hypertension. Endothelial dysfunction, increased platelet activation, increased activity of the coagulation system, and the decreased function of the fibrinolytic system has been consistently reported in hypertensive patients. These abnormalities can be induced by the activated renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and may contribute to the increased risk and severity of target organ damage. Antihypertensive treatment by RAAS inhibiting agents could result in a reversal of prothrombotic abnormalities. Since angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs) have two distinct mechanisms of RAAS interruption, each therapy might have different impact on the prothrombotic state in hypertensive patients. Some studies demonstrate a beneficial effect, mainly of ACE inhibitors and also partly of some ARBs on the prothrombotic state. The potentially antithrombotic effect of the RAAS inhibiting agents may in turn support the preservation of cardiovascular function. Available data may offer an additional explanation for the efficacy of the RAAS inhibiting agents in the prevention of cardiovascular.

Key words: hypertension, endothelium, haemostasis, renin, angiotensin



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

Resumen

La hipertensión arterial se asocia con un incremento en el riesgo de eventos trombóticos oclusivos, como consecuencia de un estado protrombótico presente en los pacientes hipertensos. Una serie de anomalías de la hemostasia parecen desempeñar un papel en las complicaciones trombóticas de la hipertensión. Sistemáticamente se ha informado acerca de disfunción endotelial, incremento de la activación plaquetaria, aumento de la actividad del sistema de la coagulación y reducción de la función del sistema fibrinolítico en los pacientes hipertensos. Estas alteraciones pueden inducirse por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y contribuir a un mayor riesgo y gravedad del daño de los órganos blanco. El tratamiento antihipertensivo con antagonistas del SRAA podría revertir estas alteraciones protrombóticas. Dado que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) tienen dos mecanismos diferentes de interrupción del SRAA, cada terapia podría tener repercusiones distintas sobre el estado protrombótico de los pacientes hipertensos. En algunos estudios se demostró un efecto beneficioso sobre el estado protrombótico de los IECA en particular y también de algunos ARA-II de forma parcial. El potencial efecto antitrombótico de los inhibidores del SRAA podría contribuir a la preservación de la función cardiovascular. Los datos disponibles pueden ofrecer una explicación adicional de la eficacia de los inhibidores del SRAA en la prevención de los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica.

Palabras clave: hipertensión, endotelio, hemostasia, renina, angiotensina

El estado protrombótico en la hipertensión

La hipertensión arterial se asocia con un mayor riesgo de eventos trombóticos oclusivos como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, como consecuencia de un estado protrombótico de los pacientes hipertensos. Una serie de anomalías de la hemostasia parecen desempeñar un papel en las complicaciones trombóticas de la hipertensión. La hipertensión cumple con los prerequisites de la tríada de Virchow para la trom-

bogénesis, provocando modificaciones en las plaquetas, el endotelio y las vías de la coagulación y la fibrinólisis, las cuales promueven la inducción y el mantenimiento de un estado protrombótico y de hipercoagulabilidad. Estos cambios pueden explicar la observación de que, a pesar de la exposición de los vasos sanguíneos a altas presiones, las complicaciones frecuentes de la hipertensión son, paradójicamente, trombóticas y no hemorrágicas, en la denominada paradoja trombótica de la hipertensión.¹⁻³ Este estado protrombótico puede contribuir también al incremento del riesgo y gravedad del daño de órgano blanco.³⁻⁸ Por otra parte, los marcadores de un estado protrombótico podrían predecir los eventos cardiovasculares subsecuentes y el pronóstico de los pacientes hipertensos.^{9,10}

Se efectuaron muchos estudios para evaluar la función del sistema de hemostasia en los pacientes con hiper-

Recepción: 26/8/2010 - Aprobación: 29/1/2011

Primera edición, www.sicisalud.com: 2/2/2011

Enviar correspondencia a: Anna Remkova, Slovak Medical University, 833 03, Bratislava, Eslovaquia
remkova@gmail.com

Patrocinio: El trabajo fue financiado por una beca del Ministerio de Educación de Eslovaquia (VEGA Grant N° 1/0084/10).

tensión. El aumento de la activación plaquetaria y la actividad del sistema de la coagulación y la reducción de la función del sistema fibrinolítico se informaron sistemáticamente en estos enfermos. Entre estos factores, la mayor actividad de las plaquetas contribuye significativamente a la fisiopatología de la trombosis arterial y de la enfermedad aterotrombótica.¹¹ Más recientemente se ha dirigido la atención a la inflamación y la disfunción endotelial, especialmente debido a que la inflamación puede inducir disfunción endotelial, la cual ha sido estrechamente relacionada con la trombogénesis y la aterogénesis.³ En realidad, un amplio intervalo de complicaciones vasculares en los pacientes hipertensos puede explicarse por la extensa interconexión entre la inflamación y la hemostasia, ya que la coagulación desencadena reacciones inflamatorias y la inflamación provoca la activación del sistema de la coagulación.¹²

Marcadores de estado protrombótico en la hipertensión

Los marcadores de laboratorio de la función endotelial y plaquetaria, así como los marcadores de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis, se utilizan para documentar el estado protrombótico en la hipertensión. Por ejemplo, el factor de Von Willebrand (VWF) plasmático y la trombosmodulina (TM) son indicadores de disfunción endotelial, lesión del endotelio, o ambos. La trombo globulina beta (BTG), el factor plaquetario tipo 4 (PF4), la selectina P soluble (SEL-P) y la glucoproteína V soluble (GPVS) se señalan como marcadores de la activación de las plaquetas *in vivo*. El fibrinógeno es un importante factor de riesgo para los cambios vasculares. El receptor soluble de la proteína C endotelial (SEPCR) es un nuevo marcador de hipercoagulabilidad. El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y el activador tisular del plasminógeno (tPA) se utilizan principalmente como indicadores de la actividad fibrinolítica, pero en parte constituyen también marcadores de función endotelial. El incremento de los niveles de VWF, TM, BTG, SEL-P, GPVS, la agregación plaquetaria, los antígenos PAI-1 y tPA, SEPCR y fibrinógeno se demostró en pacientes no tratados desde las etapas iniciales de la hipertensión esencial leve a moderada.^{13,14}

Marcadores endoteliales

La mayor parte del VWF circulante deriva del endotelio, como indicador de un estado de disfunción, lesión o activación endotelial.¹⁵ También despierta interés como factor predictivo de enfermedad cardiovascular.^{6,16-18} La TM es otro marcador, sólo liberado al plasma por la lesión de células endoteliales durante la aparición de complicaciones vasculares, que probablemente requiere un cierto nivel de lesión endotelial para el incremento de sus concentraciones plasmáticas.^{13,19,20}

Marcadores plaquetarios

El incremento de la agregación plaquetaria, pero especialmente el nivel de los agregados circulantes de plaquetas, representa uno de los marcadores más relevantes de la activación plaquetaria en la hipertensión.^{11,19} La BTG plasmática y la PF4 son proteínas plaquetarias específicas, liberadas de los gránulos alfa durante la activación de las plaquetas *in vivo*. La selectina P, una molécula de adhesión, es un componente de la membrana de los gránulos alfa y densos de las plaquetas, así como de los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales. La mayor parte de la SEL-P plasmática es de origen plaquetario.²¹ Se incrementa en una gran variedad de enfermedades

cardiovasculares, incluida la hipertensión, y es un factor predictivo de eventos cardiovasculares.^{5,6,10,16,21-24} La GPVS aumenta especialmente en sujetos con enfermedades aterotrombóticas.^{25,26} Los pacientes con hipertensión tienen mayor volumen y masa plaquetarios y menor cantidad de gránulos en las plaquetas.⁵ Presentan cambios en la fisiología plaquetaria, reflejados en niveles más elevados de selectina P en las plaquetas.⁵ Los mecanismos putativos que contribuyen a la activación plaquetaria en la hipertensión incluyen la disfunción endotelial, la hiperactividad neurohumoral (sistemas simpático y renina-angiotensina), menor biosíntesis de óxido nítrico plaquetario y desgranulación de las plaquetas atribuida a incremento de su ruptura.¹¹

Marcadores de hipercoagulabilidad

Los altos niveles plasmáticos de fibrinógeno descritos en pacientes hipertensos coinciden con el estado de hipercoagulabilidad en la hipertensión,^{6,14,27} con niveles más elevados en los pacientes sin descenso nocturno de la presión arterial.¹⁶ El fibrinógeno plasmático y el VWF son determinantes importantes de la viscosidad sanguínea. El incremento de estas moléculas descrito en personas hipertensas contribuye a las alteraciones reológicas. Representan factores predictivos independientes de enfermedad cardiovascular. El fibrinógeno plasmático se relaciona con la presencia y la gravedad del daño de órganos blanco en pacientes con hipertensión y puede contribuir a la aparición de enfermedad aterosclerótica.⁷

Recientemente se obtuvieron los primeros datos acerca del aporte de la hipertensión en el incremento de los niveles de SEPCR. La proteína C endotelial es una glucoproteína de transmembrana, que se expresa fundamentalmente en el endotelio de los grandes vasos. En estudios previos se confirmó una función del SEPCR en la regulación de la coagulación en los seres humanos.²⁸ La liberación de SEPCR se induce por la inflamación, la generación de trombina, o ambas. El incremento de los niveles de SEPCR puede resultar protrombótico.²⁸ En sujetos sin enfermedad inflamatoria ostensible, los niveles plasmáticos de SEPCR pueden constituir un potencial marcador de estado protrombótico.¹⁴

Marcadores de hipofibrinólisis

La actividad fibrinolítica se determina por el equilibrio entre los niveles de tPA y PAI-1, los cuales se sintetizan en el endotelio vascular.²⁹ Sin embargo, el PAI-1 se produce principalmente en el tejido adiposo y la obesidad es un factor determinante de sus concentraciones plasmáticas. El incremento del PAI-1 es un parámetro central en el síndrome metabólico.³⁰ El aumento del PAI-1 y del tPA se asocia de forma independiente con la hipertensión.³¹ Las altas concentraciones de antígeno tPA representan una disfunción del sistema fibrinolítico, porque la mayor parte de los niveles medidos de esta sustancia forman un complejo con el PAI-1 y se encuentran inactivos. Las alteraciones de la fibrinólisis pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de la enfermedad vascular.³¹ El mecanismo por el cual el incremento de la presión natural puede originar alteraciones en la fibrinólisis podría relacionarse con la disfunción endotelial. Se reconoce que la angiotensina II (por medio del receptor AT₁) estimula la expresión de PAI-1, con un incremento de la liberación de esta sustancia desde las células endoteliales.³²⁻³⁴ Se demostró que también la angiotensina IV, como metabolito de la angiotensina II, puede estimular la expresión de PAI-1 en las células endoteliales.³⁵

Otros marcadores

El aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína (HCIS) constituye un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y un determinante de rigidez arterial en la hipertensión.³⁶ Esta elevación induce lesión oxidativa de las células endoteliales, reduce la producción de óxido nítrico, incrementa la adhesión plaquetaria a las células del endotelio, incrementa la proliferación de las células del músculo liso vascular y se asocia con mayores niveles de factores protrombóticos.³⁶

Relaciones entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema hemostático

Los componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y el estado protrombótico son factores predictivos de eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos. Datos científicos firmes obtenidos de estudios con animales y con seres humanos avalan una interacción entre el SRAA y el sistema de hemostasia.⁷ Se indica que el estado protrombótico puede inducirse por el SRAA activado, que resulta más acentuado en la hipertensión. Además de sus efectos sobre la presión, el SRAA se ha asociado con una variedad de acciones no hemodinámicas que podrían formar parte de la progresión de la enfermedad cardiovascular y renal (Figura 1). El sistema de hemostasia se involucra directamente en el proceso aterosclerótico y, en un estado protrombótico, modifica las repercusiones de la hipertensión en la aparición de lesiones de órganos blanco. Numerosos efectos deletéreos de la angiotensina II, incluidos la vasoconstricción, la activación del sistema nervioso simpático, el crecimiento y proliferación de las células del músculo liso, la inflamación vascular, la generación de especies reactivas de oxígeno y la disfunción endotelial, se encuentran mediados por el receptor de la angiotensina II de tipo 1 (AT₁). La angiotensina II se opone al efecto del óxido nítrico, y estimula la producción de factores de adhesión y de PAI-1, promoviendo el riesgo de trombosis. Se demostró que la angiotensina II y la aldosterona interactúan de forma sinérgica para incrementar la producción de PAI-1 en los seres humanos.³⁷

En estudios previos se intentó definir el peso relativo de los componentes del SRAA en la inducción del estado protrombótico. Fue manifiesta la relación entre la actividad de la renina plasmática y la aldosterona con los niveles de PAI-1 y otros marcadores adicionales de la hemostasia, como el fibrinógeno y el dímero D, en un gran grupo de pacientes hipertensos.⁷ En ese estudio se sugirió que el SRAA activado en la hipertensión disminuye la actividad fibrinolítica y activa la coagulación.⁷ La activación del SRAA y el fibrinógeno plasmático, el dímero D y la elevación del PAI-1 se asocian con la pre-

sencia de daño hipertensivo de órgano blanco. Se presume un papel predominante de la renina en esta relación,⁷ pero debe destacarse que, en estudios *in vitro*, se demostró que la angiotensina II y la aldosterona interactúan de modo sinérgico para aumentar la liberación de PAI-1.³⁸ El uso de espironolactona en pacientes hipertensos evita el incremento de los niveles de PAI-1, lo que avala la posibilidad de que la aldosterona sea un factor independiente que contribuye a la elevación de los niveles de PAI-1.³⁹

Enfoque del estado protrombótico en la hipertensión

El papel de la terapia antitrombótica para la prevención primaria en la hipertensión no se ha definido, al menos para los pacientes en riesgo de eventos cardiovasculares trombóticos. Los antiagregantes plaquetarios (como la aspirina) pueden brindar un cierto beneficio en pacientes hipertensos de alto riesgo.² Por el contrario, el uso de tratamiento antiagregante plaquetario en sujetos hipertensos de bajo riesgo no se ha establecido y merece mayor investigación.¹¹ Se recomienda la terapia antitrombótica para la prevención secundaria en la hipertensión.³

El estado protrombótico puede, en cierta medida, revertirse mediante el tratamiento de la hipertensión, si bien los diferentes medicamentos antihipertensivos pueden tener efectos variables en la reversión de estos cambios. Algunos de esas acciones pueden simplemente relacionarse con la normalización de la presión arterial, pero ciertos grupos de medicamentos, como aquellos que actúan sobre el SRAA, parecen tener actividades que trascienden estos efectos.^{1,2}

Efectos de la inhibición del SRAA sobre el estado protrombótico en la hipertensión

El SRAA desempeña un papel importante en la patogénesis de las complicaciones de la aterosclerosis. Puede influir no sólo en el tono vascular, sino también alterar el equilibrio del sistema de hemostasia, con anomalías en la función del endotelio y las plaquetas, la coagulación y la fibrinólisis.^{7,32,34}

Así, resulta importante la regulación no solamente de la presión arterial, sino también la del sistema de hemostasia en el tratamiento antihipertensivo a largo plazo. Desde este punto de vista, la terapia con inhibidores del SRAA podría resultar en una reversión de las anomalías protrombóticas y contribuir a la reducción en las complicaciones relacionadas con la trombosis.

Los antagonistas del SRAA ejercen beneficios independientes de la presión arterial. En los ensayos clínicos con inhibidores del SRAA se sugirieron acciones significativas que exceden el control de la presión arterial, que se obser-

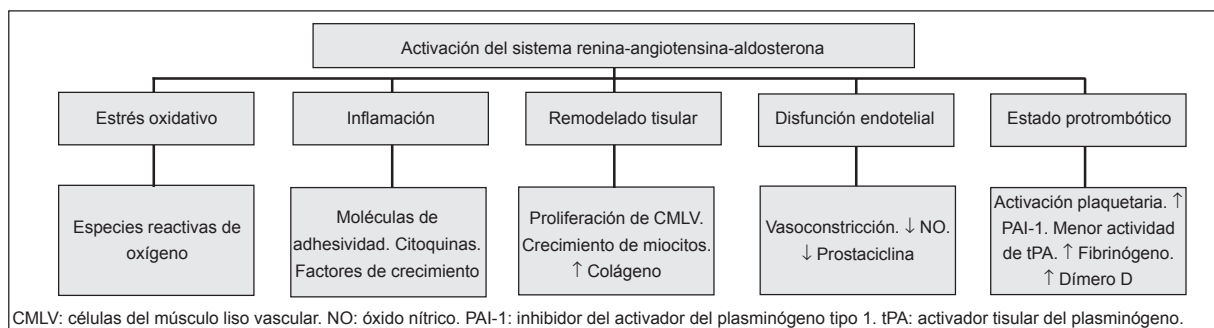


Figura 1. Efectos fisiopatológicos de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

van a lo largo del *continuum* cardiovascular, con mayor énfasis en las etapas tempranas.⁴⁰ Se acrecientan los datos acerca del papel protector de algunos inhibidores del SRAA en relación con la enfermedad cardiovascular aterotrombótica. Los hallazgos de las primeras series de estudios realizados con inhibidores del SRAA avalaron indirectamente el vínculo entre el SRAA y el sistema de la hemostasia en la hipertensión.^{1,37,41-44} El mecanismo preciso de su capacidad para evitar los eventos trombóticos es de particular interés. Tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como los antagonistas del receptor de angiotensina II de tipo 1 (ARA-II) reducen efectivamente la presión arterial, pero parecen existir diferencias en el resultado clínico, que podrían en parte relacionarse con sus efectos sobre las alteraciones de la hemostasia. Dado que los IECA y los ARA-II tienen dos mecanismos de acción diferentes para interrumpir el SRAA, cada terapia podría asociarse con distinta repercusión en el estado protrombótico de los pacientes hipertensos. El tratamiento antihipertensivo moderno se enfoca no sólo en el control de la presión arterial, sino también en la modificación favorable de los índices pronósticos conocidos, como la disfunción endotelial y plaquetaria o las alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis. En nuestros estudios con pacientes hipertensos, se observó una reducción significativa de la agregación plaquetaria, VWF plasmático, SEL-P, SGPV, PAI-1 y antígeno tPA después de un mes de tratamiento con perindopril, así como una disminución significativa de los niveles de SEPCR y fibrinógeno después de un mes de terapia con telmisartán.^{14,19} Estos hallazgos permiten confirmar un efecto beneficioso de ambos tratamientos sobre el estado protrombótico de los sujetos hipertensos.

El tratamiento antihipertensivo moderno se enfoca no sólo en el control de la presión arterial, sino también en la modificación favorable de los índices pronósticos conocidos, como la disfunción endotelial y plaquetaria o las alteraciones de la coagulación y la fibrinólisis. En nuestros estudios con pacientes hipertensos, se observó una reducción significativa de la agregación plaquetaria, VWF plasmático, SEL-P, SGPV, PAI-1 y antígeno tPA después de un mes de tratamiento con perindopril, así como una disminución significativa de los niveles de SEPCR y fibrinógeno después de un mes de terapia con telmisartán.^{14,19} Estos hallazgos permiten confirmar un efecto beneficioso de ambos tratamientos sobre el estado protrombótico de los sujetos hipertensos.

Efectos sobre la función endotelial

El descenso del VWF después de la terapia con perindopril puede indicar la mejoría de la función endotelial en los pacientes con hipertensión.¹⁴ Por el contrario, no se verifican cambios significativos en el VWF en los sujetos hipertensos tratados con telmisartán.¹⁴ Sólo la terapia antihipertensiva con perindopril, pero no con telmisartán, se asocia con la mejoría de la vasodilatación arterial dependiente del endotelio.⁴⁵ Este efecto beneficioso del perindopril podría relacionarse con mecanismos dependientes de la bradiquinina.⁴⁶ Aunque en muchos estudios clínicos se encontró que los IECA mejoran la función endotelial, no resulta claro si los ARA-II presentan efectos beneficiosos comparables a los de los IECA.⁴⁷ Un posible efecto vascular y contra la aterosclerosis de la inhibición a largo plazo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) por parte del perindopril fue la hipótesis subyacente del estudio EUROPA.⁴⁸ En ese ensayo se demostró la reducción de la mortalidad cardiovascular y de los infartos de miocardio con la inhibición de la ECA con perindopril en sujetos con enfermedad coronaria.⁴⁹ Los datos del subestudio PERTINENT, que examinaron los efectos del perindopril sobre la función endotelial, la trombosis y la inflamación, sugieren que la inhibición de la ECA a largo

Tabla 1. Los efectos del sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre el estado protrombótico en la hipertensión arterial.

Inhibidores de la ECA	Efecto clínico	Mecanismo
↓ marcadores de disfunción o daño endotelial	Beneficioso: mejoría de la función endotelial	Mecanismo dependiente de la bradiquinina
↑ expresión de eNOS, NO	Beneficioso: efecto antioxidante, efecto antiagregante plaquetario	Mecanismo dependiente de la bradiquinina
↓ agregación y activación de las plaquetas	Beneficioso: efecto antitrombótico y antiagregante plaquetario	Aumento del efecto antiagregante plaquetario del endotelio (mayor liberación de prostaciclina y NO) inducido por elevación de los niveles de bradiquinina
↑ actividad de tPA, ↓ tPA, ↓ PAI-1, ↓ complejos tPA/PAI-1	Beneficioso: mejoría de la actividad fibrinolítica	Inhibición de la liberación de PAI-1 mediada por la angiotensina II, estimulación de la liberación de tPA desde las células endoteliales mediada por bradiquinina, o ambas
ARA-II		
Resultados controvertidos, con ↑ PAI-1 para algunos ARA-II	En general neutral, a veces beneficioso o incluso deletéreo, con descenso de la actividad fibrinolítica	El mecanismo de la bradiquinina está ausente; ↑ angiotensina II → ↑ angiotensina IV → ↑ expresión endotelial de PAI-1, ↑ liberación de PAI-1; también mecanismos desconocidos

ECA: enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; NO: óxido nítrico; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; tPA: activador tisular del plasminógeno.

plazo (1 año) con el uso de este fármaco ejerce un efecto directo y positivo sobre el endotelio vascular, con reducción de los niveles elevados de VWF.¹⁸ Estos datos no brindan información acerca de la necesidad de la administración prolongada de perindopril o si se trata del resultado de un efecto agudo. En un ensayo posterior, la terapia antihipertensiva con perindopril a corto plazo (1 mes), con la mitad de la dosis indicada en el estudio EUROPA, provocó beneficios en la función endotelial aun en pacientes de menor riesgo sin enfermedad coronaria manifiesta.¹⁴

Se conoce que los IECA pueden brindar efectos terapéuticos beneficiosos adicionales en los pacientes hipertensos por medio de la reducción de los niveles plasmáticos de HCIS, quizá debido a la mejoría de la función endotelial, así como de la función renal.⁵

Efectos sobre la función plaquetaria

Se informó que el tratamiento antihipertensivo con perindopril, pero no con telmisartán, reduce la activación de las plaquetas, con descenso de los niveles de SEL-P y SGPV.¹⁴ La optimización de la función plaquetaria tras la terapia con perindopril coincide con una reducción de la agregación de las plaquetas.¹⁹ En otro estudio, la terapia antihipertensiva basada en un IECA también se relacionó con una reducción de la SEL-P plasmática.²² El aumento de la activación plaquetaria no requiere reducirse a niveles normales después de la terapia antihipertensiva aislada.¹⁹ Indirectamente, los hallazgos pueden reflejar una acción protectora de los IECA sobre la pared vascular, con mejoría de la función endotelial. Esta afirmación se sustenta en datos acerca del estímulo de la inhibición plaquetaria por parte de células endoteliales derivadas de la vena umbilical humana (HUVEC) inducida por el perindoprilat. El incremento de las propiedades antiagregantes plaquetarias del endotelio (mayor liberación de prostaciclina) se asoció con la estabilización de las plaquetas, las cuales fueron menos sensibles a la acción de los agonistas.⁵¹ Así, el perindopril se caracterizó por la capacidad de inhibir la agregación

plaquetaria por medio del incremento de los mecanismos antiagregantes del endotelio. Por otra parte, el candesartán no presentó efectos sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por las HUVEC.⁵¹ Dado que se demostró que las plaquetas expresan el receptor AT₁, la acción de los IECA sobre las plaquetas podría relacionarse con el bloqueo de la angiotensina II. Sin embargo, la angiotensina II exógena no modifica la activación plaquetaria.⁵² Estos resultados sugieren que algunos inhibidores del SRAA reducen la activación de las plaquetas de forma independiente de la angiotensina II.

La activación plaquetaria también puede suprimirse, en presencia de células endoteliales intactas, por medio del incremento de la liberación de prostaciclina y óxido nítrico, inducida por los mayores niveles de bradiquinina por la inhibición de la ACE. Este último mecanismo está ausente en los pacientes tratados con ARA-II. En realidad, en la terapia con telmisartán de los sujetos hipertensos no se demuestran cambios en los marcadores plaquetarios.¹⁴ Los medicamentos como los IECA presentan cierto efecto inhibitorio de la actividad simpática. La consecuente reducción de la liberación de catecolaminas podría constituir un factor adicional para la acción favorable sobre la función de las plaquetas en los pacientes con hipertensión esencial.

Efectos sobre la coagulación

En los estudios previos en los cuales se examinó la influencia de las intervenciones terapéuticas sobre los niveles de fibrinógeno plasmático se obtuvieron resultados contradictorios. Por ejemplo, el tratamiento antihipertensivo con irbesartán⁵³ o telmisartán¹⁴ se asoció con una reducción de las concentraciones de fibrinógeno, pero no se observaron cambios en esta molécula en sujetos con resistencia a la insulina después de la administración de telmisartán.⁵⁴ En otros estudios con pacientes hipertensos, los niveles plasmáticos de fibrinógeno se redujeron con perindopril,^{27,55} aunque no con losartán,^{55,56} así como en algunos ensayos no se describieron cambios con enalapril⁵⁶ o perindopril.^{14,57} No se determinó aún si la reducción de los niveles de fibrinógeno, cuando se observa, se relaciona directamente con la disminución de la presión arterial o si se asocia con las propiedades coexistentes de los medicamentos utilizados. Probablemente sea el resultado de la hemodilución causada por los vasodilatadores o por una reducción de la rigidez de los glóbulos rojos.⁵³ También se demostró el papel de los factores genéticos (polimorfismos del gen de la ECA): el perindopril disminuye los niveles de fibrinógeno en aquellos individuos hipertensos que son homocigotas ACE II, debido a la inhibición más potente del SRAA en esos pacientes.²⁷

De acuerdo con el hallazgo de un descenso de la SEPCR por la terapia con telmisartán, probablemente sea posible mejorar el estado protrombótico de los sujetos hipertensos.¹⁴ El mecanismo de este efecto no es claro pero, dado que la EPCR se expresa fundamentalmente en el endotelio

de los grandes vasos, la hipótesis de una mejoría de las propiedades funcionales de las grandes arterias podría ser una explicación.

Efecto sobre la fibrinólisis

Se piensa que los IECA tienen efectos favorables sobre el equilibrio fibrinolítico por la reducción de la liberación de PAI-1 mediada por angiotensina, el incremento de la liberación de tPA a partir de los células endoteliales inducida por la bradiquinina, o ambas.⁴⁷ Según algunos estudios comparativos, la inhibición de la ECA puede asociarse con mayores beneficios que el efecto antagónico sobre el receptor AT₁.⁴⁷ Los ARA-II pueden alterar el sistema fibrinolítico debido al aumento de la angiotensina IV, atribuido al incremento de la angiotensina II.³² Por ejemplo, el perindopril aumenta la capacidad de la bradiquinina para estimular la liberación de tPA en la circulación coronaria en los seres humanos, lo cual no se describe para el losartán.⁴⁷ En mujeres posmenopáusicas hipertensas, los niveles del antígeno PAI-1 disminuyen sólo con el uso de trandolapril, aunque no lo hacen con la terapia con losartán.⁵⁸ El tratamiento antihipertensivo con perindopril^{14,47,61,62} o benazepril⁶³ incrementa la fibrinólisis (con reducción de PAI-1, tPA o ambos), pero el telmisartán no presenta efectos sobre la fibrinólisis.¹⁴ Esta acción parece independiente del descenso de la presión arterial, sin correlación entre el PAI-1 o el tPA y la reducción de la presión.⁶⁴ Por el contrario, la expresión de PAI-1 *in vitro* disminuye en presencia de telmisartán, posiblemente debido a sus propiedades lipofílicas y antioxidantes.⁶⁵ Hasta ahora se describieron resultados controvertidos en relación con los acciones de los ARA-II sobre la fibrinólisis, con reducción, ausencia de efectos o incluso un aumento de los niveles de PAI-1.^{33,34,59,60} Estas diferencias podrían relacionarse con las distintas características de los ARA-II, los grupos de estudio y el diseño de los trabajos, como las dosis de los medicamentos, etcétera.³²

Sólo se dispone de escasa información acerca de los efectos de otros inhibidores del SRAA, como los antagonistas del receptor de aldosterona y los inhibidores de la renina, sobre los marcadores de la hemostasia en la hipertensión. La espironolactona disminuye el antígeno PAI-1 y mejora el equilibrio fibrinolítico en pacientes hipertensos.^{39,44} En modelos de experimentación, la adición de espironolactona al IECA trandolapril moduló de manera beneficiosa el equilibrio del óxido nítrico y la formación del anión superóxido,⁶⁶ y la terapia con trandolapril, eplerenona o ambas redujo el incremento de la activación de las plaquetas.⁶⁷ El aliskiren, un inhibidor de la renina, no modificó una serie de marcadores de la hemostasia *in vitro*,⁶⁸ pero no se dispone de resultados de ningún ensayo clínico *ex vivo*.

Los datos disponibles sobre los efectos beneficiosos de los IECA y, parcialmente, de algunos ARA-II sobre el estado protrombótico (Tabla 1) pueden ofrecer una explicación adicional de su eficacia en la prevención de las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con hipertensión.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.sic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Nadar S, Lip GY. The prothrombotic state in hypertension and the effects of antihypertensive treatment.

Curr Pharm Des 9:1715-32, 2003.

2. Varughese GI, Lip GY. Is hypertension a prothrombotic state? Curr Hypertens Rep 7:168-73, 2005.

3. Kakar P, Lip GY. Hypertension: endothelial dysfunction, the prothrombotic state and antithrombotic therapy. Expert Rev Cardiovasc Ther 5:441-50, 2007.

Posibles conductas terapéuticas frente a la colitis ulcerosa refractaria a esteroides

Therapeutic options for steroid-refractory ulcerative colitis



Alan Moss

Assistant Professor of Medicine, Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, EE.UU.

Abstract

Approximately 15% of patients with ulcerative colitis will experience a severe episode requiring hospitalization. Although intravenous steroids are the current first-line therapy for these patients, about 30% of patients do not respond to steroids, and require either an alternative anti-inflammatory agent or surgery. Cyclosporine has proven its efficacy in a number of controlled trials in this setting, and is characterized by high early response rates. Patients that respond to cyclosporine and avoid colectomy are more likely to retain their colon if they bridge to immunomodulators in the medium-term. Infliximab has also demonstrated efficacy in reducing early colectomy rates, and longer term data are awaited. Other agents such as vedolizumab, tacrolimus, basiliximab, and leukocytapheresis have been studied in small or open-labeled trials, and may be alternative options. Key issues remain as to what should be first and second line therapies, when surgery should be undertaken, and the risk of overlapping immunosuppressants in patients with severe colitis.

Key words: ulcerative colitis, steroids, infliximab, cyclosporine, colectomy



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

Resumen

Aproximadamente el 15% de los pacientes con colitis ulcerosa presentará algún episodio grave que requiera internación. Si bien los esteroides intravenosos son el tratamiento de primera elección en estos pacientes, alrededor del 30% no responderá a esta conducta, y necesitará un agente antiinflamatorio alternativo o cirugía. En este contexto, la ciclosporina demostró su eficacia en una cantidad importante de estudios controlados, y se caracteriza por lograr altas tasas de respuesta temprana. Los pacientes que responden a la ciclosporina y evitan la colectomía tienen más probabilidades de conservar el colon si son tratados con inmunomoduladores a mediano plazo. El infliximab también demostró su eficacia para reducir la frecuencia de colectomías tempranas, y se aguardan los resultados en el largo plazo. Otras posibles alternativas, como vedolizumab, tacrolimus, basiliximab y leucocitoaféresis, se evaluaron en estudios pequeños y abiertos, donde demostraron también su eficacia. Los temas clave que persisten son determinar los tratamientos de primera y segunda línea, definir el momento de la cirugía y el riesgo de la superposición de inmunosupresores en los pacientes con colitis grave.

Palabras clave: colitis ulcerosa, esteroides, infliximab, ciclosporina, colectomía

Introducción

Los pacientes con colitis ulcerosa (CU) típicamente presentan una evolución crónica con períodos de remisión que alternan con episodios de recaídas. Las recaídas graves son infrecuentes, pero son serias en estos pacientes. Alrededor del 15% de las personas con CU presentará algún cuadro grave con necesidad de internación y tratamiento con esteroides intravenosos.¹ Lamentablemente, el 30% de aquellos con CU grave no responderán a los esteroides intravenosos, cifra que se mantiene constante en los últimos 50 años.^{2,3} Para estos casos, durante muchos años la única opción terapéutica fue la colectomía e ileostomía o la anastomosis con reservorio ileoanal (ARI). Los avances recientes en el tratamiento proveen a los médicos una cantidad de alternativas en los casos de CU grave refractaria a los esteroides.

Definición de la CU grave refractaria a los esteroides

Según los criterios originales establecidos por Truelove y Witts, la CU grave se caracteriza por más de 6 deposiciones sanguinolentas por día, temperatura > 37.8 °C, pulso > 90, hemoglobina < 10.5 g/dl y eritrosedimentación > 30 mm/h.⁴ Estos criterios fueron usados para categorizar a los pacientes con enfermedad grave en los estudios clínicos con esteroides, y se mantienen aun hoy. Desde entonces se publicó una cantidad de otros criterios clínicos, endoscópicos, bioquímicos y de calidad de vida que también contribuyen a estratificar la gravedad de la CU.^{5,6}

Los pacientes que cumplen con estos criterios tradicionalmente se trataron con dosis altas de esteroides intravenosos, de acuerdo con las normativas internacionales.⁷

En estudios clínicos, 50% a 70% de los así tratados respondieron a una dosis equivalente a 1 mg/kg/d de prednisona, generalmente dentro de los 5 a 7 días.²⁻⁴ En vista de esto, en los estudios clínicos, la CU refractaria a esteroides se definió como la falta de respuesta a una dosis diaria adecuada de esteroides intravenosos dentro de los 5 a 10 días.⁸ A medida que surgieron agentes alternativos para la enfermedad refractaria, el tiempo señalado para considerar el fracaso del tratamiento se redujo.

Recepción: 24/5/2010 - Aprobación: 6/10/2010

Primera edición, www.siicsalud.com: 28/02/2011

Enviar correspondencia a: Alan Moss, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Rose 1/East, 330 Brookline Ave, MA 02215, Boston, EE.UU.

amos@bidmc.harvard.edu

Debido a las consecuencias del fracaso con los esteroides, numerosos estudios determinaron parámetros clínicos que pueden identificarse al tercer día de tratamiento intravenoso, asociados con el fracaso terapéutico/colectomía (Tabla 1). Travis y col. informaron que la frecuencia de deposiciones > 8 por día o un nivel de proteína C-reactiva (PCR) > 45 mg/dl luego de 3 días de tratamiento con esteroides intravenosos tenía un valor predictivo positivo de 85% para colectomía.⁵ Turner y col. revisaron los predictores clínicos de fracaso del tratamiento médico publicados en la CU grave, y hallaron que la frecuencia de deposiciones, la temperatura, la frecuencia cardíaca, los niveles de PCR y albúmina, y los estudios radiológicos se reproducían consistentemente.³ Estos marcadores proveen a los médicos clínicos de herramientas para identificar el fracaso terapéutico ya en el tercer día de tratamiento y considerar el uso de algún agente alternativo. Datos recientes del grupo Oxford señalan que la tasa acumulada de colectomías a lo largo de 10 años es de 77% entre los pacientes con respuesta incompleta al tratamiento de la CU grave.⁹

Tabla 1. Variables asociadas con el fracaso terapéutico con esteroides/colectomía al tercer día de esteroides intravenosos.

Estudio	Variable
Bernal 2006	-Sangre en la materia fecal -Más de 6 deposiciones diarias
Ho 2004	-Dilatación colónica > 5.5 cm -Frecuencia de deposiciones -Niveles de albúmina < 30 g/l
Lindgren 1998	-PCR >= 25 mg/l -Más de 4 deposiciones diarias
Travis 1996	-Más de 8 deposiciones diarias -PCR > 45 mg/l

Ciclosporina A

Si bien la ciclosporina se usa frecuentemente para tratar la CU grave, las pruebas de su eficacia derivan de sólo tres estudios publicados, aleatorizados y controlados. En uno se comparó ciclosporina con placebo en pacientes con enfermedad refractaria a esteroides;¹⁰ en otro, ciclosporina con esteroides,¹¹ y el tercero comparó dos dosis de ciclosporina entre sí.¹² Lichtiger y col. seleccionaron 20 pacientes con CU grave que no habían respondido a por lo menos 7 días de esteroides intravenosos, y los trataron con 4 mg/kg/d de ciclosporina en infusión continua o placebo.¹⁰ Aquellos cuyo puntaje de actividad clínica descendió a menos de 10 (puntaje promedio al inicio de 13) en dos días consecutivos se consideraron con respuesta al tratamiento; esto ocurrió en el 82% del grupo con ciclosporina y en el 0% del grupo que recibió placebo. La colectomía fue necesaria en el 44% del grupo placebo y en el 18% del grupo con ciclosporina, debido al deterioro clínico. Un estudio similar, de D'Haens y col., incluyó 30 pacientes con CU grave (promedio de puntaje de actividad de 13) y los asignó a recibir ciclosporina intravenosa en dosis de 4 mg/kg/d o metilprednisolona intravenosa en dosis de 40 mg/d durante 8 días.¹¹ Al octavo día, 64% de los pacientes tratados con ciclosporina y 53% de los que recibieron metilprednisolona habían respondido (puntaje < 10), y el 78% de los que respondieron a la ciclosporina mantuvieron su remisión por hasta 12 meses. La tasa de colectomía al año fue de 36% en el grupo con ciclosporina y de 40% en el de metilprednisolona. Por último, Van Assche y col. compararon 4 mg/kg/d de ciclosporina intravenosa frente a 2 mg/kg/d en pacientes con CU grave con fracaso del tratamiento con esteroides.¹² Las tasas de respuesta (85%), el tiempo de respuesta (4 días) y las tasas de colectomía a corto plazo (8% y 13%) no difirieron

significativamente entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en la frecuencia de parestesias (alrededor de 8%), hipertensión (alrededor de 24%) o aumentos de creatinina (alrededor de 18%).

Todos los demás estudios con ciclosporina en CU fueron abiertos, no aleatorizados, o incluyeron casos de enfermedad moderada y grave; estos 30 trabajos fueron revisados en otro ámbito.¹³ La experiencia acumulada sugiere que en la CU grave, se pueden esperar tasas de respuesta a corto plazo de 70% a 80% con 4 mg/kg/d o 2 mg/kg/d de ciclosporina intravenosa.¹² Los niveles de ciclosporina en sangre buscados durante la terapia intravenosa variaron entre 60 y 600 ng/ml (determinados por radioinmunoensayo con un anticuerpo monoclonal). En tres estudios aleatorizados y controlados, los niveles medios de ciclosporina en pacientes con dosis de 4 mg/kg/d fueron de 350 a 450 ng/ml, y con dosis de 2 mg/kg/d, de 237 ng/ml, pero no se halló una correlación entre los niveles de la droga y la respuesta clínica.¹⁰⁻¹² En vista de estos datos, se recomienda en la práctica alcanzar niveles de 150 a 250 ng/ml.¹³ Se desconoce si niveles menores tendrían efectos iniciales similares.

También se evaluó la ciclosporina por vía oral en dosis de 5 a 8 mg/d en diversos estudios no aleatorizados de CU refractaria a esteroides.^{14,15} Se informaron tasas de respuesta temprana de 70% a 90%, y a largo plazo libres de colectomía de 47% a 74%, resultados similares a los obtenidos con ciclosporina intravenosa. Un estudio retrospectivo que comparó ciclosporina oral e intravenosa señaló que el 100% de los tratados por vía oral y el 65% de los tratados por vía intravenosa lograron respuestas a corto plazo, pero el 17% del segundo grupo presentó toxicidad mayor, incluida una muerte.¹⁶ El objetivo en cuanto a niveles de ciclosporina en sangre en estos trabajos estuvo entre 150 y 350 ng/ml. Algunas investigaciones identificaron como factores predictivos asociados con mayor posibilidad de respuesta a la ciclosporina criterios clínicos, endoscópicos y bioquímicos.^{17,18}

Además de la eficacia, la seguridad aún es un aspecto preocupante en los pacientes tratados con ciclosporina debido al riesgo de infecciones oportunistas, nefrotoxicidad y neurotoxicidad. Los eventos adversos significativos se producen hasta en 20% de los casos, y parecen ser más prevalentes en aquellos que reciben dosis altas intravenosas.^{19,20} Las infecciones virales, fúngicas y bacterianas se describieron en pacientes tratados con ciclosporina, en especial en los que además recibían conjuntamente inmunosupresores, pero en muchos otros grupos no se observaron infecciones oportunistas. La neurotoxicidad puede manifestarse como parestesias, temblores o convulsiones, y parece ser más frecuente en aquellos con niveles bajos de colesterol (< 100 mg/dl) o de magnesio durante el tratamiento intravenoso.²¹ Efectos colaterales menos serios y reversibles comprenden hirsutismo, temblores, cefaleas, hiperplasia gingival y pruebas hepáticas alteradas.

En cuanto los resultados a largo plazo en los pacientes que no responden a la ciclosporina y al pasaje a la vía oral con ciclosporina o azatioprina/6MP o ambas, el 51% de los participantes del estudio original de Lichtiger fueron sometidos a colectomía a los 2 años.²² Cohen y col. señalaron que a los 5.5 años, el 72% de aquellos con CU grave refractaria a esteroides y que respondieron inicialmente a la ciclosporina pudieron evitar la colectomía.¹⁹ Es de destacar que las tasas de pacientes libres de colectomía fueron mayores en quienes recibieron azatioprina/6MP (80%) que entre los que no fueron tratados con esta droga (55%), lo

que demuestra la importancia del pasaje a azatioprina/6MP. Un estudio con hasta 7 años de seguimiento, de Campbell y col., informó que 42% de los pacientes que habían conservado el colon a los 7 años, no habían recibido dicho agente.²³ Un trabajo retrospectivo señaló que entre aquellas personas con CU refractaria a esteroides que pasaron a azatioprina/6MP sola luego de recibir ciclosporina intravenosa, sólo el 42% había necesitado colectomía a los 5 años.²⁴ Un artículo belga, en cambio, halló que hacia los 7 años la probabilidad de colectomía era de 88% en quienes respondieron a la ciclosporina, y de 46% en los que comenzaron azatioprina/6MP luego de la ciclosporina.²⁵ Los pacientes que ya recibían azatioprina/6MP antes de la agudización de la enfermedad casi duplicaron las tasas de colectomía (59% frente a 31%) de los que comenzaron después, lo que sugiere que estos sujetos no responderían a la ciclosporina. Un estudio independiente, de particular interés para los pacientes, señaló que aquellos que fueron tratados con ciclosporina y evitaron la colectomía presentaron menos síntomas intestinales y menos internaciones que los que no pudieron evitarla luego del fracaso con los esteroides.²⁶

En resumen, ciclosporina resulta efectiva para lograr una respuesta clínica en los pacientes con CU grave que fracasaron con el tratamiento con esteroides intravenosos. El uso de ciclosporina en dosis bajas intravenosas o por vía oral probablemente es más eficaz que las dosis mayores y menos tóxica. Quienes responden a la ciclosporina deben pasar a azatioprina/6MP para el mediano y largo plazo. Estas personas deben hablar con un cirujano acerca de la colectomía electiva en vista de las probabilidades de necesitarla en el largo plazo.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) soluble y unido a membrana, citoquinas importantes en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. En la CU, el infliximab disminuye los efectos del TNF-alfa en la mucosa de los pacientes afectados, y esto se asocia con menos inflamación a nivel histológico.²⁷

Se publicaron cuatro estudios aleatorizados y controlados con infliximab en pacientes con CU grave refractaria a esteroides. Sands y col. seleccionaron 11 pacientes con tratamiento esteroide intravenoso fallido a los 5 días, para que recibieran infliximab o placebo.⁸ Se vio una respuesta clínica a las dos semanas en el 50% de los pacientes (4/8) de los tratados con infliximab y en el 0% (0/3) de los que recibieron placebo; este estudio se interrumpió prematuramente por un bajo reclutamiento de participantes. Un estudio posterior de Probert y col. aleatorizó 43 pacientes similares a recibir dos infusiones de infliximab o placebo y los evaluó a las 6 semanas²⁸ sin hallar diferencias entre ambos en las tasas de remisión, en los puntajes endoscópicos o de calidad de vida, aunque quizás el estudio no tenía el poder necesario para analizar esto. Janerot y col. examinaron específicamente la utilidad de una sola infusión de infliximab en 45 pacientes internados por colitis fulminante que no respondieron a los esteroides intravenosos al día 4 (fulminante) o a los 6 a 8 días (grave). El 29% de los que recibieron la infusión de infliximab requirieron colectomía a los 3 meses, en comparación con el 67% de los que recibieron placebo ($p = 0.017$). A los 2 años, el 46% de los tratados con infliximab habían sido sometidos a colectomía. Hubo un beneficio más definido para el grupo con enfermedad grave que el grupo con enfermedad fulminante. Finalmente, Rutgeerts y col. pu-

blicaron los resultados de dos estudios controlados (ACT-1, ACT-2) con más de 700 pacientes con CU moderada a grave, de los cuales fueron catalogados como refractarios a los esteroides, por no haber respondido a los 7 días de tratamiento intravenoso o a los 14 de 40 mg/d de prednisona oral.²⁹ En estos estudios, las tasas de respuesta clínica temprana fueron de 63% a 77% en este grupo. No se publicaron datos sobre las tasas de remisión.

Un metanálisis de estos trabajos concluyó que el *odds ratio* de la remisión a corto plazo con 5 mg/kg/d de infliximab frente a placebo fue de 5.28 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 2.3-12) y 2.61 (IC 95%, 1.69-4), respectivamente, para la CU moderada a grave.³⁰ Hubo otros 29 estudios no controlados incluidos en esta revisión sistemática; de los 322 pacientes evaluables, el 64% tenía enfermedad grave, y el 52%, refractaria a esteroides. Las tasas de remisión a corto y largo plazo fueron de 40% y 39%, respectivamente, en aquellos que recibieron infliximab. Muchos de estos estudios usaron una sola infusión, mientras que en la práctica habitual, en los pacientes que responden a la terapia, se usan al menos 3 en las semanas 0, 2 y 6. De acuerdo con la experiencia en enfermedad de Crohn, esta parece ser una estrategia eficaz.

En estudios no controlados de pacientes que fracasaron con azatioprina/6MP, las tasas de respuesta a infliximab fueron similares (alrededor de 80%) a las de quienes nunca recibieron aquel fármaco en otros estudios.³¹ Esto sugiere que el infliximab podría ser una buena opción en los pacientes con CU grave tratados con azatioprina/6MP que fracasaron con esteroides. En total, alrededor del 30% al 50% de los tratados con infliximab habrán necesitado colectomía al año o a los dos años, y sólo el 17% estaba en remisión sin esteroides al año del estudio.^{32,33}

Un área de incertidumbre es el resultado con ciclosporina en aquellos que han fracasado tanto con esteroides e infliximab. Maser y col. informaron que 3/9 (33%) de los pacientes lograron la remisión con ciclosporina luego del fracaso con infliximab, y el riesgo de eventos adversos fue del 16%.³⁴ Por el contrario, Manosa y col. señalaron que 6/13 (46%) de los tratados con infliximab luego del fracaso con ciclosporina necesitaron colectomía a los 6 meses.³⁵ El riesgo de infecciones serias en quienes fueron tratados secuencialmente con esteroides, ciclosporina e infliximab también es motivo de preocupación.

Alternativas y nuevas terapias médicas

Se utilizó una cantidad de inmunosupresores establecidos en el tratamiento de la CU grave refractaria a esteroides en estudios piloto o no controlados. Estos comprenden ciclofosfamida en pulsos, aféresis por adsorción selectiva de leucocitos, anticuerpos contra la integrina alfa 4 beta 7, tacrolimus, talidomida, interferón natural beta y fosfatidilcolina. Ninguno se posicionó como una terapia tradicional fuera del ámbito de los estudios clínicos o con expertos locales. El basiliximab y el visilizumab son anticuerpos monoclonales contra la interleuquina 2 y los CD3, respectivamente, y se encuentran actualmente en investigación para el tratamiento de la CU grave refractaria a esteroides. Hasta ahora su eficacia ha sido modesta y presentan efectos colaterales frecuentes.^{36,37}

Colectomía

La colectomía total o la ARI es aún una alternativa ante el fracaso del tratamiento médico o la aparición de complicaciones. La idoneidad quirúrgica y los cuidados posoperatorios mejoraron sustancialmente en los últimos 50 años y la tasa de complicaciones tempranas es menor

del 10%. La ARI es el procedimiento más elegido para y por la mayoría de los pacientes porque permite mantener el tránsito normal de la materia fecal y no requiere ileostomía terminal. La mayor parte de los estudios señala mejores índices de calidad de vida luego de la cirugía.³⁸ Además, la extirpación del colon minimiza el riesgo futuro de aparición de cáncer, ya de por sí elevado en estos pacientes.

Sin embargo, los resultados funcionales a largo plazo pueden no reflejar la función previa a la aparición de la CU grave, y es importante comunicarles esto a los pacientes cuando analizan sus opciones. Cohen y col. señalaron que los pacientes que respondieron a la ciclosporina más que a la colectomía para la CU grave, tenían mejor calidad de sueño, mejor consistencia de sus heces, menos dolor abdominal o rectal, e iban al baño con menos frecuencia que los operados.²⁶ La frecuencia diaria promedio de deposiciones en los pacientes sometidos a ARI en la *Mayo Clinic* fue de 5.7 al año y de 6.4 a los 20 años.³⁹ En el seguimiento a largo plazo, el 11% de este grupo tenía incontinencia fecal diurna, y el 21%, nocturna. No está claro si la función y la fuerza del esfínter se deterioran por la ARI a medida que aumenta la edad, o si esto se debe a lesiones obstétricas ocultas. En total, hay alrededor de 10% de fracaso a largo plazo en que se requerirá una ileostomía terminal.⁴⁰

La complicación tardía más frecuente es la *pouchitis*, que se presenta hasta en 50% de los casos, y hasta el 15% presentará *pouchitis* crónica.⁴¹ También pueden verse la *cuffitis* y el síndrome de reservorio irritable. Pueden aparecer fístulas o abscesos, y son más habituales en aquellos pacientes finalmente diagnosticados con enfermedad de Crohn. Sin embargo, aun en estos, los abscesos se ven en el 16% y las fístulas en el 14%.³⁹

La disfunción sexual también afecta a un porcentaje significativo de pacientes. Se informó dispareunia en 7% a 26% de los casos, e impotencia en 1.5%. La disminución de la fertilidad también constituye un aspecto preocupante, y resulta de la manipulación quirúrgica en la pelvis y de las adherencias alrededor de las trompas de Falopio y los ovarios. En comparación con el tratamiento médico, la proctocolectomía y la ARI triplican aproximadamente el riesgo de infertilidad en las mujeres con CU grave (RR 3.17, IC 95% 2.41-4.18). El metanálisis de Waljee y col. demostró que, frente al tratamiento médico, la proctocolectomía

y la ARI aumentan la tasa de infertilidad de 14.6% a 48%.⁴² No está claro si la proctocolectomía o el reservorio es el factor de riesgo, ya que las pacientes sometidas a proctocolectomía e ileostomía también tienen tasas de fertilidad menores.⁴³

En resumen, la colectomía es una opción, a veces la única, para los pacientes con CU grave refractaria a esteroides. Sus resultados a corto plazo son satisfactorios, dado el estado psicológico de muchos de ellos. Si bien la proctocolectomía y la ileostomía se pueden considerar curativas, es importante recalcar que no es así con la colectomía, ya que hay una incidencia significativa de complicaciones funcionales en el largo plazo en las personas sometidas a ARI.

Conclusiones

La enfermedad refractaria a esteroides grave es una complicación poco común pero seria en los pacientes con CU. El factor más importante en su tratamiento es la buena relación entre el paciente, el médico y el cirujano, para que las decisiones puedan tomarse en etapas tempranas de la internación y adecuadas a la evolución clínica. Con el surgimiento de terapias de rescate como la ciclosporina y el infliximab, es posible que en el futuro estos pacientes lleguen a la colectomía después de haber fracasado con al menos dos tratamientos inmunosupresores. Según los datos disponibles actualmente, las tasas de complicaciones posoperatorias no parecen ser más altas en quienes recibieron previamente infliximab o ciclosporina con esteroides.^{44,45} Sin embargo, en un estudio se señaló una tasa de complicaciones de 80% al administrar infliximab luego de ciclosporina y esteroides.⁴⁵

Actualmente recomiendo una terapia inicial con dosis bajas de ciclosporina intravenosa si el paciente es refractario a esteroides al tercer día. Los pacientes que responden bien deben pasar luego a ciclosporina por vía oral por no más de 3 meses, mientras inician concomitantemente el uso de azatioprina o 6MP. El infliximab es el agente de elección en aquellos ya tratados con azatioprina/6MP o que tengan contraindicaciones para recibir ciclosporina. Si ninguno de estos fármacos logra una evolución clínica importante al día 7, debe considerarse la colectomía.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siic.salud.com

El autor no manifiesta conflictos de interés.

Bibliografía

- Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 38:1137-46, 1993.
- Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 89:1005-13, 1985.
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:103-10, 2007.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 2:1041-8, 1955.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 38:905-10, 1996.
- Cooney RM, Warren BF, Altman DG, Abreu MT, Travis SP. Outcome measurement in clinical trials for Ulcerative Colitis: towards standardisation. *Trials* 8:17, 2007.
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice

- guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 99:1371-85, 2004.
- Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 7:83-8, 2001.
- Bojic D, Radojicic Z, Nedeljkovic-Protic M, Al Ali M, Jewell DP, Travis SP. Long-term outcome after admission for acute severe ulcerative colitis in Oxford: the 1992-1993 cohort. *Inflamm Bowel Dis* 15:823-8, 2009.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330:1841-5, 1994.
- D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 120:1323-9, 2001.
- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 125:1025-31, 2003.
- Durai D, Hawthorne AB. Review article: how and when to use cyclosporin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 22:907-16, 2005.
- Navazo L, Salata H, Morales S, Dorta MC, Perez F, Delas CD, et al. Oral microemulsion cyclosporine in the treatment of steroid-refractory attacks of ulcerative and indeterminate colitis. *Scand J Gastroenterol* 36:610-4, 2001.
- Weber A, Fein F, Koch S, Dupont-Gossart AC, Manton G, Heyd B, et al. Treatment of ulcerative colitis refractory to steroid therapy by oral microemulsion cyclosporine (Neoral). *Inflamm Bowel Dis* 12:1131-5, 2006.
- Actis GC, Aimo G, Priolo G, Moscato D, Rizzetto M, Pagni R. Efficacy and efficiency of oral microemulsion cyclosporin versus intravenous and soft gelatin capsule cyclosporin in the treatment of severe steroid-refractory ulcerative colitis: an open-label retrospective trial. *Inflamm Bowel Dis* 4:276-9, 1998.
- Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2007.

Estrategias de inmunización en niños VIH positivos

Immunizing HIV-infected children after immune reconstitution with antiretroviral therapy



Reené Naidoo

Paediatric Infectious Diseases Fellow. Paediatric Infectious Diseases. Red Cross War Memorial Children's Hospital. University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Abstract

Introduction: *Immunization in HIV-infected children is a rapidly evolving field as antiretroviral therapy (ART) has become more freely available in developing countries. HIV-infected individuals have been observed to present suboptimal immunogenic responses to routine childhood vaccines.* **Methods:** *this article reviews the published literature over the past 10 years on immunization in children on ART focusing specifically on re-immunization.* **Results and discussion:** *Although revaccination is clearly necessary, optimal methods have not been clearly established. There are also two distinct groups of children to consider: infants starting on ART during early infancy when their primary vaccine series is being administered, and those who initiate ART beyond the age of 1 year. Recent research suggests that early ART initiation during infancy preserves B cell function and memory response to vaccines, resulting in prolonged protection. Whether booster vaccine doses are needed after primary immunization in these children remains unclear. Children, initiated on ART after the age of 1 year require repeat of the primary vaccine series or multiple booster doses due to functional immune deficits.* **Conclusions:** *Targeted re-immunization based on antibody titre quantification and, or lymphocyte proliferation assays is not possible in resource-limited countries. In these settings, routine re-immunization guidelines without prior laboratory screening should be developed.*

Key words: immunization, HIV-infected children, antiretroviral therapy



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

Resumen

Introducción: La inmunización de los niños VIH positivos es un campo de rápida evolución ya que la terapia antirretroviral (TAR) se encuentra más fácilmente disponible en los países en vías de desarrollo. Se ha descrito adecuadamente que los pacientes infectados por el VIH presentan respuestas inmunogénicas subóptimas frente a las vacunas pediátricas de rutina. **Métodos:** Este artículo es una revisión de la bibliografía publicada en los últimos 10 años acerca de la inmunización de los niños que reciben TAR, con énfasis específico en las reinmunizaciones. **Resultados y discusión:** La revacunación es claramente necesaria, pero no se han establecido con claridad los métodos óptimos. Existen también dos grupos diferentes de niños a considerar: los que iniciaron la TAR durante la primera infancia, cuando se administran las primeras series de vacunas, y aquellos que inician la TAR después del primer año de vida. Las investigaciones recientes sugieren que el inicio temprano de la TAR durante la infancia preserva la función de los linfocitos B y la memoria de la respuesta a las vacunas, lo que resulta en protección prolongada. No se definió la necesidad de las dosis de refuerzo después de la inmunización primaria en estos niños. Aquellos que iniciaron la TAR después del primer año de vida requieren repetir las series de vacunas iniciales o múltiples dosis de refuerzo debido a deficiencias inmunitarias funcionales. **Conclusiones:** La reinmunización dirigida sobre la base de la cuantificación de los títulos de anticuerpos, de los análisis de la proliferación de linfocitos, o ambos, no es posible en países con recursos limitados. En estos contextos, deberían proponerse normativas de reinmunización de rutina sin una pesquisa de laboratorio previa.

Palabras clave: vacunación, niños VIH positivos, terapia antirretroviral

Introducción

La inmunización es un componente vital de la prevención de las enfermedades en los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (2003) se propone que todos los niños infectados por el VIH deberían vacunarse de acuerdo con las normativas nacionales de inmunizaciones de cada país en particular, con la excepción de la vacuna de la fiebre amarilla en niños VIH positivos sintomáticos y de la vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin) en todos los niños VIH positivos.¹

Se publicó una gran cantidad de bibliografía acerca de la inmunización de los niños VIH positivos sin

antecedentes de terapia antirretroviral (TAR). La respuesta inmunológica a las distintas vacunas en estos niños es inferior en comparación a la población general de niños seronegativos para el VIH, y muy pocos de ellos desarrollan una respuesta de anticuerpos protectores.¹⁻⁴ Además, las medias geométricas de los títulos de anticuerpos protectores son más bajas, con una peor calidad de los anticuerpos y pérdida de la inmunidad protectora en corto tiempo.⁹⁻⁵ Esto ocurre por una desregulación del sistema inmune, la cual tiene lugar tempranamente durante la historia natural de la enfermedad por VIH. Aun la supresión completa de la viremia y el restablecimiento del recuento de linfocitos T CD4+ con la TAR no resuelve las deficiencias funcionales de la inmunidad.² En contextos con recursos limitados, la mayoría de los niños VIH positivos inician la TAR en la etapa tardía de la enfermedad, cuando los linfocitos B de memoria están alterados. En las normativas revisadas de tratamiento de la OMS se recomienda la TAR universal

Recepción: 04/10/2010 - Aprobación: 25/03/2011

Primera edición, www.sicisalud.com: 12/05/2011

Enviar correspondencia a: Reené Naidoo, University of Cape Town, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

Reene.Naidoo@uct.ac.za

para todos los niños VIH positivos. Las investigaciones recientes sugieren que el inicio precoz de la TAR permite el normal desarrollo del compartimiento de linfocitos B y evita la disminución de las respuestas humorales.⁶ Con el incremento del número de niños en tratamiento, se requieren urgentes normativas acerca de la revacunación de los niños que reciben TAR.

El objetivo de esta revisión fue evaluar los datos publicados acerca de la inmunización de los niños VIH positivos que reciben TAR, y la elaboración de recomendaciones, especialmente para aquellos pacientes de áreas con recursos limitados. La estrategia de búsqueda empleada en esta revisión se describe en la Figura 1. Se accedió a los artículos adicionales por medio de las citas de los trabajos originales.

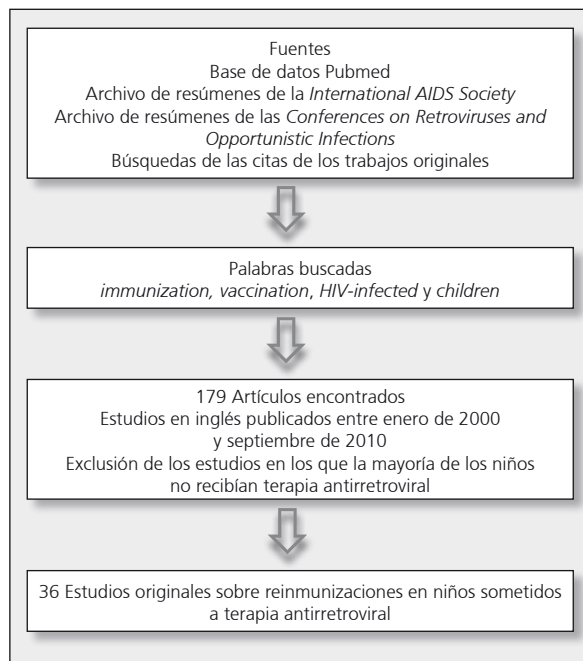


Figura 1. Estrategia de búsqueda.

Vacunas a gérmenes inactivados *Hepatitis B*

La vacuna contra la hepatitis B ha sido extensamente estudiada en niños VIH positivos que reciben TAR. Cuatro estudios evaluaron la respuesta de anticuerpos con la TAR por sí sola y demostraron que el 55% al 87% de los niños no alcanzaban niveles protectores por al menos 4 años después de recibir la serie inicial de vacunación, a pesar de la reconstitución inmune.⁷⁻¹¹ Los valores más elevados de linfocitos T CD4+ en el nadir se asociaron con niveles adecuados de anticuerpos.⁹

Dos estudios analizaron la administración repetida de la serie inicial de vacunas en niños previamente inmunizados, pero sin títulos adecuados de anticuerpos. En una cohorte tailandesa se observó que el 17%, el 82% y el 92% de los niños lograron la seroconversión después de la primera, la segunda o la última dosis, respectivamente, mientras que los niños de Tanzania experimentaron una tasa de seroconversión del 70% cinco meses después de la repetición de la serie inicial de vacunas.^{8,11} Los factores predictivos de la respuesta de anticuerpos difirieron. En el estudio tailandés se observó que la alta carga viral se asociaba con peores resultados, mientras que mediante el ensayo tanzano se verificó que el porcentaje de linfocitos T CD4+ en el momento de la vacunación era una variable predictiva independiente de seroconversión.

En los estudios en los que se investigó la eficacia del refuerzo de vacunación se informó una seroconversión del 46% dos meses después de un refuerzo, en Estados Unidos.⁹ Los niños con un nadir de linfocitos CD4+ mayor del 25% y un recuento mayor del 25% en el momento de la vacunación tuvieron la mejor respuesta, con una seroconversión del 64%. En Brasil, sólo el 33% de los niños respondieron a un refuerzo único a pesar del uso de una doble dosis de vacuna y el 66% requirió 6 refuerzos antes de la seroconversión.¹⁰

Difteria, tétanos y *Bacillus pertussis* (acelular)

Los estudios de inmunización con la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina [*B. pertussis* acelular (DTaP)] produjeron resultados variables. En un grupo estadounidense que recibió TAR durante una mediana de 5 años, sólo el 38% tenía anticuerpos adecuados contra el tétanos al menos 5 años después de la primera serie de vacunas en la infancia.¹² Por el contrario, en una cohorte de Kenia mucho más numerosa se observó que el 78% de los niños que recibieron una serie inicial de vacunas contra el tétanos dentro de los últimos 5 años tenían niveles de anticuerpos adecuados antes de la TAR; el 19% perdieron esos anticuerpos 6 meses después del comienzo de la TAR, y un refuerzo único en aquellos con niveles subóptimos de anticuerpos provocó seroconversión en el 75%.¹³ De la misma manera, dos estudios estadounidenses describen tasas de seroconversión de 92% y 74% después de un refuerzo único.^{12,14} No se observaron asociaciones entre la respuesta a la vacunación, el porcentaje de los linfocitos T CD4+ en el nadir, el porcentaje de linfocitos T CD4+ en el momento del estudio o la carga viral. La duración de los anticuerpos contra el tétanos, de todos modos, es incierta. Rosenblatt y col. demostraron que sólo el 38% de los niños inmunológicamente estables permanecían protegidos 8 meses después del refuerzo con vacuna antitetánica. Como contrapartida, Ching y col. informaron que el 85% de los niños vacunados conservaban inmunidad humoral protectora 12 meses después.^{12,14} Ambos estudios, sin embargo, se efectuaron con una pequeña cantidad de pacientes y se requiere mayor investigación para evaluar la extensión de la declinación de la inmunidad.

Todos los ensayos en los que se investigó la respuesta a la vacuna contra la tos ferina en niños VIH positivos se efectuaron en países industrializados con el uso de la vacuna acelular. Esto limita la aplicabilidad en los contextos con recursos limitados, en los cuales se utiliza habitualmente la vacuna contra la tos ferina con células completas. En un estudio con vacuna acelular se demostró que un refuerzo único genera una buena respuesta inicial, pero los anticuerpos decaen rápidamente dentro de los 6 a 12 meses.¹⁵ El recuento elevado de linfocitos T CD4+ y la baja carga viral al momento de la vacuna de refuerzo fueron factores predictivos de una mejor respuesta a la vacunación. No se evaluó la revacunación para la difteria en niños que reciben TAR.

Haemophilus influenzae tipo B

Sin una vacunación de refuerzo, la reconstitución inmune con la TAR por sí sola no mejora la inmunidad contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib). En una cohorte de Estados Unidos, sólo el 24% de los niños tratados con TAR de más de 5 años tenían valores adecuados de anticuerpos, en comparación con el 85% de los pacientes no infectados.¹⁶ Un refuerzo único

Tabla 1. Estudios originales sobre revacunación en niños tratados con TAR.

Estudio	País	Año	Vacuna	Criterios de selección de los pacientes para la vacunación	Estrategia de vacunación	Criterio de valoración
Lao-Araya M	Tailandia	2007	Hepatitis B	Anticuerpos no protectores Nadir CD4 < 15% Recuento de CD4 > 15%	Repetición de serie inicial	Respuesta de anticuerpos
Pippi F	Tanzania	2008	Hepatitis B	Anticuerpos no protectores	Repetición de serie inicial	Respuesta de anticuerpos
Abzug M	Estados Unidos	2009	Hepatitis B	CV VIH < 30 000 copias/ml	Refuerzo único	Respuesta de anticuerpos y memoria
Pessoa SD	Brasil	2010	Hepatitis B	Serie inicial previa de vacunación Anticuerpos no protectores	Refuerzo único	Respuesta de anticuerpos
Rosenblatt HM	Estados Unidos	2005	Tétanos	CD4 > 15% Anticuerpos no protectores	Refuerzo único	Respuesta de anticuerpos
Ching N	Estados Unidos	2007	Tétanos	Serie inicial previa de vacunación	Refuerzo único	Respuesta celular y de anticuerpos
Abzug M	Estados Unidos	2007	Pertussis acelular	Serie inicial previa de vacunación Anticuerpos no protectores	Refuerzo único	Respuesta de anticuerpos
Farquhar C	Kenia	2009	Tétanos y sarampión	CD4 > 15% Anticuerpos no protectores	Refuerzo único	Respuesta de anticuerpos
Spoulou	Grecia	2003	Hib	Todos los niños	Refuerzo (2 dosis)	Respuesta de anticuerpos y memoria
Choudhury SA	Estados Unidos	2004	Hib	Serie inicial previa de vacunación Anticuerpos no protectores	Refuerzo (2 dosis)	Respuesta de anticuerpos
Chokephaibulkit K	Tailandia	2004	Hib	Sin vacunación previa Anticuerpos no protectores	Vacunación inicial - única	Respuesta de anticuerpos
Abzug MJ	Estados Unidos	2006	PCV + PPV	TAR > 6 meses CV VIH < 30 000 copias/ml Sin PCV administrada con anterioridad	Refuerzo - 2 dosis de PCV y 1 dosis de PPV	Respuesta de anticuerpos
Costa Ide C	Brasil	2008	PCV	CD4 > 15%	Refuerzo (2 dosis)	Respuesta de anticuerpos
Madhi SA	Sudáfrica	2010	PCV	Todos los niños	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos
Zucotti GV	Italia	2004	Influenza (viroosomal)	Sin vacunación previa contra la influenza	Vacuna estacional (dosis única)	Respuesta de anticuerpos
Montoya CJ	Colombia	2007	Influenza (virus inactivados)	Todos los niños	Vacuna estacional (dosis única)	Respuesta de anticuerpos
Viganò A	Italia	2008	Influenza (viroosomal)	CV VIH indetectable TAR > 6 meses Sin vacunación previa contra la influenza	Vacuna estacional (dosis única)	Respuesta celular y de anticuerpos
Amendola A	Italia	2010	Influenza (viroosomal)	CV VIH indetectable	Vacuna estacional (dosis única)	Eficacia
Violari A	Sudáfrica	2010	Influenza (virus inactivados)	Todos los niños	Vacuna estacional (dosis única)	Respuesta de anticuerpos y eficacia
Levin MJ	Estados Unidos	2010	HPV tetravalente	CD4 > 15%	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos y seguridad
Weinberg A	Estados Unidos	2006	Hepatitis A	CD4 > 20%	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos
Siberry GK	Estados Unidos	2008	Hepatitis A	Todos los niños	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos
Siberry GK	Estados Unidos	2010	Conjugada antimeningocócica	Edad entre 11 y 24 años	Dosis inicial única	Respuesta de anticuerpos y seguridad
Puthanakit T	Tailandia	2007	EJ	Nadir CD4 < 15% Recuento CD4 > 15% Anticuerpos no protectores	Refuerzo (2 dosis)	Respuesta de anticuerpos
Chokephaibulkit K	Tailandia	2010	EJ	Sin vacunación previa	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos
Berkelhamer S	Estados Unidos	2001	MMR	Anticuerpos no protectores	Refuerzo (1 dosis)	Respuesta de anticuerpos
Melvin AJ	Estados Unidos	2003	Sarampión, tétanos, Hib	Anticuerpos no protectores	Refuerzo (no especificado)	Respuesta de anticuerpos al refuerzo
Aripibul L	Tailandia	2007	MMR	CD4 > 15%	Refuerzo (1 dosis)	Respuesta de anticuerpos
Aripibul L	Tailandia	2010	MMR	CD4 > 15%	Refuerzo (1 dosis)	Memoria inmunológica
Pracanica A	Brasil	2002	Tétanos, difteria, Hib, sarampión	Todos los niños	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos y memoria
Lima M	Brasil	2004	Rubéola	Todos los niños	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos
Levin MJ	Estados Unidos	2001	Varicela	CD4 > 25% Anticuerpos no protectores	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos y seguridad
Levin MJ	Estados Unidos	2006	Varicela	Anticuerpos no protectores	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos y seguridad
Bekker V	Países Bajos	2006	Varicela	Anticuerpos no protectores	Serie inicial de vacunas bajo TAR	Respuesta de anticuerpos y seguridad
Armenian SH	Estados Unidos	2006	Varicela	CV VIH < 10 000 copias/ml Anticuerpos no protectores	Dosis única inicial	Respuesta celular y de anticuerpos
Son MS	Estados Unidos	2010	Varicela	Estudio de cohortes	Dosis inicial bajo TAR	Eficacia

TRA: terapia antirretroviral; CV: carga viral; Hib: *Haemophilus influenzae* tipo B; PCV: vacuna conjugada antineumocócica; PPV: vacuna contra polisacáridos de neumococo; HPV: virus del papiloma humano; EJ: encefalitis japonesa; MMR: triple viral (sarampión, paperas y rubéola).

en aquellos con niveles no adecuados de anticuerpos indujo inmunidad en un 42%, mientras que dos dosis de refuerzo se asociaron con una seroprotección del 83%. Los niños tailandeses de más de 2 años que no habían recibido la serie inicial de vacunación alcanzaron una respuesta protectora del 66% con una dosis de vacuna. La seroconversión se asoció de forma inversa con la carga viral para VIH.¹⁷ De manera similar, en una cohorte griega se demostró una respuesta protectora del 89% dentro del primer mes de un refuerzo único, aunque la media geométrica de los títulos fue significativamente menor que la de los sujetos de control.¹⁸ La respuesta inmune de memoria ante un segundo refuerzo no produjo cambios significativos en la media de los títulos de anticuerpos, aunque permanecían en niveles protectores 18 meses después. Estos hallazgos sugieren que los niños VIH positivos de más de 2 años podrían beneficiarse con al menos una dosis de refuerzo de la vacuna contra Hib, aunque la duración de la respuesta requiere mayor investigación.

Conjugada antineumocócica

Los niños VIH positivos conllevan una alta proporción de enfermedad por neumococo en todo el mundo y presentan un riesgo 42 veces mayor de enfermedad neumocócica invasiva en comparación con los no infectados.¹⁹ Un esquema inicial de tres dosis de una vacuna conjugada antineumocócica (PCV) 9-valente fue eficaz en un 65% en evitar la enfermedad neumocócica invasiva por esos serotipos durante un período de 2 años en los niños VIH positivos que no recibían TAR. Sin embargo, la eficacia se redujo significativamente al 39% seis años después, con el 24% de la cohorte en tratamiento con TAR.²⁰⁻²¹

El 92% de los niños que iniciaron tempranamente la TAR en el momento de la inmunización inicial contra el neumococo tenían niveles adecuados de anticuerpos, de manera similar a los niños VIH positivos no tratados con TAR, alrededor de 3 a 6 semanas después de completar la serie de vacunación.²² Sin embargo, aquellos que recibían TAR tenían mejor respuesta funcional de anticuerpos medida por medio de la actividad opsonofagocítica. Se percibieron buenas respuestas inmunitarias de memoria con linfocitos T CD4+ > 25% en el momento del refuerzo de la vacunación. Costa y col. demostraron que el 95% de los niños brasileños presentaban niveles protectores de anticuerpos después de 2 dosis de refuerzo separadas por 2 meses.²³ Abzug y col. observaron respuestas perdurables durante 6 meses en 76% a 96% de los niños de más de 2 años, con seroconversión después de dos series de dosis de vacuna PCV7, sucedidas de un refuerzo de vacuna contra polisacáridos neumocócicos (PPV23) 2 meses después.²⁴ El recuento de linfocitos T CD4+ en el momento de la inmunización, la carga viral para VIH y el estrato inmunológico del *Centers for Disease Control* (CDC) fueron adecuados factores predictivos de la respuesta a la vacunación, mientras que la indicación de PPV23 antes del ingreso al estudio no resultó una buena variable predictiva. Estos estudios sugieren que los niños VIH positivos que reciben TAR se benefician con una serie de al menos dos vacunaciones de refuerzo, mientras que la supresión viral y un elevado porcentaje de linfocitos T CD4+ maximizan la respuesta.

Influenza

Si las prioridades en salud de los países en desarrollo permiten la vacunación contra la influenza en los grupos

de alto riesgo, la OMS recomienda la vacuna contra la influenza con virus inactivados en los niños VIH positivos.²⁵ Una dosis única de vacuna trivalente virosomal indujo niveles protectores de anticuerpos contra las tres cepas virales en 52% a 74% de los niños italianos VIH positivos que recibían TAR, mientras que en un estudio colombiano en el cual se utilizó vacuna con virus inactivos, la seroconversión fue de 44% a 69%.²⁶⁻²⁷ La supresión viral no modificó la respuesta de anticuerpos en ninguno de los ensayos. No pudieron establecerse los efectos del recuento de linfocitos T CD4+, ya que la mayor parte de los niños en ambos estudios mantenían una función inmunitaria preservada. En una cohorte italiana en la que se investigó la duración de la inmunidad, se demostró que el 75% al 79% de los niños estaban protegidos un mes después de la vacunación y que 54% a 75% aun conservaban inmunidad 6 meses después.²⁸

Se observaron resultados contradictorios en dos estudios en los cuales se evaluó la eficacia de la vacuna. Entre los niños italianos tratados con TAR con altos niveles de anticuerpos (73% a 88%), como resultado de haber sido vacunados en la temporada anterior, todos alcanzaron un 100% de seroconversión con la vacuna virosomal dentro del primer mes.²⁹ Sólo el 6% presentó influenza estacional, pero todos ellos se caracterizaron por una evolución benigna sin necesidad de internación. Por el contrario, en un estudio controlado y aleatorizado, en Sudáfrica, se observó que la vacuna contra la influenza con virus inactivos era sólo moderadamente inmunogénica, con una eficacia muy baja, de sólo el 7%.³⁰ En este estudio, el 92% de los niños recibían TAR con una mediana de linfocitos T CD4+ de 33%. La vacuna con virus inactivados fue segura y no desencadenó un incremento de la carga viral para VIH. Estos ensayos demostraron que, aunque la vacuna contra la influenza puede ser inmunogénica en sujetos tratados con TAR y tiene efectos aditivos en relación con la vacunación estacional anual, se necesitan más estudios para evaluar su eficacia.

Virus del papiloma humano

La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano se evaluaron recientemente en un estudio controlado y aleatorizado con un grupo de 126 niñas infectadas por VIH que recibían TAR, de entre 7 y 12 años. La vacuna provocó la seroconversión para los cuatro antígenos en más del 96% de la cohorte y no se describieron efectos adversos.³¹

Hepatitis A

Dado que la hepatitis A es una enfermedad endémica y autolimitada en muchos países en desarrollo, la vacuna no es una prioridad en contextos de bajos recursos. Se describió que resulta beneficiosa en pacientes de alto riesgo en áreas de baja endemia. En los niños estadounidenses que reciben TAR, una serie inicial de dos dosis indujo la seroconversión en el 97% de los pacientes con linfocitos T CD4+ > 20%, aunque en el 47% se trataba de niveles positivos bajos.³² La carga viral indetectable para VIH se asoció con títulos de anticuerpos más elevados. Siberry y col. informaron una respuesta de anticuerpos del 85%, también después de la administración de una serie inicial de dos dosis; el porcentaje de linfocitos T CD4+ y la supresión de la carga viral fueron sendos factores predictivos para la seropositividad contra el virus de la hepatitis A.³³

Antimeningocócica

En un reciente estudio se evaluó la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente con polisacáridos en niños VIH positivos, de los cuales el 81% recibía TAR.³⁴ Se observó que la vacuna era segura e inducía anticuerpos protectores en un intervalo de 52% a 73% para los cuatro diferentes serogrupos. El bajo porcentaje de linfocitos T CD4+, la carga viral elevada y un estadio avanzado de la enfermedad se asociaron con menor respuesta de anticuerpos.

Encefalitis japonesa

En dos estudios tailandeses se evaluó esta vacuna en niños tratados con TAR. En aquellos que no tenían anticuerpos protectores después de las dosis iniciales de la infancia, la revacunación con dos dosis se asoció con protección en el 88% de los niños.³⁵ Recientemente, el mismo grupo de investigadores demostró que el 94% de los pacientes pediátricos que comenzaron TAR en forma temprana antes de la serie inicial de vacunas tenían inmunidad 3 meses después.³⁶

Vacunas con organismos vivos

Sarampión, paperas y rubéola (MMR)

La inmunidad contra el sarampión se atenúa rápidamente en los niños VIH positivos que no reciben TAR.³⁷ La reconstitución inmunitaria no modifica esta declinación, como se demostró en Kenia y Tailandia, donde sólo el 42% de los niños tenían títulos protectores después de 6 meses de recibir TAR.^{13,38} Además, en un estudio estadounidense se señaló que el 5% de los niños con TAR estable tenían anticuerpos basales contra el sarampión, mientras que el 40% de los integrantes de una cohorte holandesa que tenían anticuerpos antes del comienzo de la TAR perdieron esos anticuerpos específicos después de su inicio.^{39,40} En los ensayos sobre revacunación se demostró una seroconversión del 64% después de un refuerzo de MMR, en Estados Unidos, y

una seroconversión del 78% tras un refuerzo de vacuna antisarampionosa, en Kenia.^{13,41} Melvin y col. informaron una seroconversión del 83% después de un mes de la revacunación, con un mantenimiento de anticuerpos contra el sarampión del 73% un año más tarde.³⁹ Asimismo, en una cohorte de Tailandia se demostró una seroconversión del 90% un mes después de una dosis única de MMR y la protección se mantuvo en niveles razonablemente elevados del 85% a los tres años de la vacunación.^{42,43} El nadir y el recuento de los linfocitos T CD4+ al momento de la inmunización, así como la carga viral y la duración de la TAR, no modificaron significativamente la respuesta a la reinmunización.^{13,42} Se destaca que los niños que fueron revacunados sólo una vez alcanzaron niveles de linfocitos T CD4+ > 15%, de acuerdo con las normativas de la OMS. En un estudio se evaluaron los niveles de anticuerpos contra el sarampión a largo plazo en 15 niños que iniciaron precozmente la TAR antes de la vacunación inicial. Sólo el 25% de los niños con un estadio B o C de la clasificación del CDC tenían niveles protectores de anticuerpos a los 2 años de edad, en comparación con el 90% de aquellos con un estadio N o A.⁴⁴

El uso de la vacuna MMR en lugar de la antisarampionosa aislada brinda protección adicional contra las paperas y la rubéola en los niños VIH positivos. La inmunización contra la rubéola indujo excelente inmunidad en una cohorte brasilera que inició la TAR a una mediana de edad de 3.8 meses.⁴⁵ En los niños con una inmunidad de la categoría 1 del CDC se demostró una seroconversión del 100%, mientras que en aquellos con una categoría 2 o 3 del CDC se observó una seroconversión del 62%. En los estudios tailandeses se mostraron resultados similares, con una seroconversión del 100% en el primer mes, del 94% a los 6 meses y del 79% a los 3 años.^{42,43} Se efectuó un menor número de ensayos en relación con las paperas. En los estudios de Tailandia se informó una respuesta de anticuerpos contra las paperas del 78% con el refuerzo

Tabla 2. Seroconversión de anticuerpos con diferentes estrategias de vacunación.

Vacuna	Títulos protectores de anticuerpos después de la TAR sola	Seroconversión después de repetir la serie inicial de vacunación	Seroconversión después de la dosis de refuerzo	Factores asociados con la respuesta a la vacunación	Posible duración de la protección
Hepatitis B	13% - 45%	72% - 90%	33% - 46%	↑ CD4%, ↓ CV VIH	-
Tétanos	38% - 57%	-	74% - 92%	Sin efectos	38% - 85% a los 8 a 12 meses
Tos ferina	-	-	-	↑ CD4%, ↓ CV VIH	6 a 12 meses
Difteria	63%	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	24%	-	42% - 89% (1 refuerzo) 83% (2 refuerzos)	↓ CV VIH	18 meses
Conjugada antineumocócica	92% (TAR temprana)	-	76% - 96% (2 o 3 refuerzos)	↑ CD4%, ↓ CV VIH Estadio clínico temprano	-
Influenza	-	-	44% - 83%	-	54% a 75% a los 6 meses
Virus del papiloma humano	96% (TAR previa a la serie inicial de vacunación)	-	-	-	-
Hepatitis A	85% - 97% (TAR previa a la serie inicial de vacunación)	-	-	↑ CD4%, ↓ CV VIH	-
Antimeningocócica	52% - 73% (TAR previa a la serie inicial de vacunación)	-	-	↑ CD4%, ↓ CV VIH Estadio clínico temprano	-
Encefalitis japonesa	46%	-	88% (2 refuerzos)	-	-
Sarampión	5% - 42%	-	83% - 90%	Sin efectos	79% a 1 a 3 años
Paperas	-	-	78%	-	61% a los 3 años
Rubéola	62% - 100% (TAR temprana)	-	-	Estadio clínico temprano	79% a los 3 años
Varicela	59% - 72% (TAR previa a la serie inicial de vacunación)	-	-	-	-

TAR: terapia antirretroviral; CV VIH: carga viral de VIH.

de vacunación en niños tratados con TAR, que se redujo al 61% después de 3 años.^{42,43}

Antipoliomielítica

En la mayoría de los países en desarrollo, la vacuna antipoliomielítica oral con virus vivos (VAPO) se utiliza aún rutinariamente para la inmunización de los niños VIH positivos. No se dispone de investigaciones acerca de la seguridad e inmunogenicidad de la revacunación de los niños tratados con TAR. Se informó la aparición de poliomielitis parálítica asociada con la vacunación después de la administración de VAPO en 2 niños VIH positivos, pero ninguno de ellos recibía TAR al momento de la vacunación.^{47,48}

Varicela

En los estudios en los que se evaluó la vacuna contra la varicela se demostró una respuesta moderada de anticuerpos en niños con TAR estable. Levin y col. demostraron una seroconversión del 60% después de dos dosis de vacuna en niños con linfocitos T CD4+ > 25% y subsecuentemente observaron que aquellos con linfocitos T CD4+ > 15% tenían resultados comparables (59% a 72%).^{49,50} Como consecuencia, el *Advisory Committee on Immunization Practices* recomendó la utilización de la vacuna sólo en los niños con linfocitos T CD4+ > 15%.⁵¹ También en un estudio holandés se señaló una respuesta de anticuerpos del 60% después de un esquema de vacunación con dos dosis, mientras que en una cohorte estadounidense se demostró una seroconversión del 67% tras una dosis de vacuna.^{52,53} Después de un año, sólo el 33% conservaba anticuerpos adecuados, si bien el 90% presentaba una respuesta positiva de proliferación de linfocitos T.⁵³ El único evento adverso informado en un niño VIH positivo sin TAR fue un caso de neumonitis varicelosa después de la inmunización.⁵⁴ En un estudio de cohortes en el que se evaluó la eficacia de la vacuna, se observó que una dosis de vacunación en niños que recibían TAR se asoció con una eficacia del 82% para evitar la varicela y del 100% para evitar el herpes zóster por un período de 4 años.⁵⁵ El comienzo de la TAR por sí solo no modificó la tasa de episodios de herpes zóster en los niños no vacunados, pero el índice de infecciones se redujo en un 63% después de la vacunación. Esto sugiere que la vacuna contra la varicela es una incorporación útil al calendario de vacunación en los niños VIH positivos con linfocitos T CD4+ > 15% después de la reconstitución inmune.

Rotavirus

A partir de 2009, la OMS recomendó la vacuna contra el rotavirus para todos los lactantes.⁵⁶ Se dispone de escasos datos en relación con la respuesta a esta vacuna en niños VIH positivos. En la información preliminar sobre seguridad de un estudio aleatorizado de fase II que incluyó niños infectados por VIH no se encontraron efectos adversos significativos.⁵⁷ Se requieren ensayos con mayor cantidad de participantes con niños VIH positivos para determinar la seguridad y eficacia de esta vacuna.

Fiebre amarilla

En la actualidad no se recomienda el uso de la vacuna con virus vivos atenuados contra la fiebre amarilla en sujetos VIH positivos, dado el riesgo de encefalitis posvacunación.¹ En un estudio con adultos con un 40% de individuos que recibían TAR con un recuento de linfocitos T CD4+ > 200 células/mm³ se demostró una seroconversión del 83% después de la vacunación, sin

efectos adversos graves.⁵⁸ No se dispone en la actualidad de datos acerca de la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna en niños tratados con TAR.

Bacilo de Calmette-Guérin

La OMS recomendó en 2007 que la infección por VIH es una contraindicación para recibir la vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Los niños VIH positivos inmunizados con BCG al nacer tienen un mayor riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI-BCG) al iniciar la TAR.⁶⁰⁻⁶³ Sin embargo, el comienzo temprano de la TAR se asoció con una reducción de 3 veces en el riesgo de SIRI-BCG (del 15.7% al 5.2%) en comparación con el comienzo tardío de la TAR.⁶⁴

Discusión

La inmunización contra las enfermedades prevenibles frecuentes en la niñez es crítica en los niños VIH positivos. En la mayoría de los estudios se demostró de manera sistemática que el inicio de la TAR no es suficiente para reestablecer la integridad de la respuesta humoral en ausencia de revacunación. Se emplearon diferentes estrategias para investigar si se requiere sólo refuerzos o bien la repetición de la serie inicial para optimizar la inmunidad. En relación con la vacuna contra la hepatitis B, parece beneficioso repetir la inmunización inicial, mientras que una o dos dosis de refuerzo de las vacunas antitetánica, tos ferina acelular, MMR, antineumocócica y contra Hib brindan niveles razonables de anticuerpos. También se investigó la duración de la protección otorgada por la reinmunización para evaluar la declinación de la inmunidad en niños que reciben TAR. Las vacunas contra el tétanos, difteria, Hib y neumococo parece brindar protección por 6 a 18 meses, mientras que las vacunas con agentes vivos (MMR y contra la varicela) se relacionan con una duración más prolongada de la protección (3 a 4 años). Se desconoce el motivo de este hallazgo, pero las vacunas con virus vivos sólo se administraron a niños con linfocitos T CD4+ > 15%. Se destaca que la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión se centraron en la inmunogenicidad de las vacunas. En pocos ensayos se evaluó la eficacia clínica posterior a la revacunación. Asimismo, en 15 de los 36 estudios sólo se revacunaron los niños con niveles subóptimos de anticuerpos.

Otra inquietud en contextos con limitaciones en los recursos es el modo de implementar la revacunación en los programas de TAR a gran escala. En el mundo desarrollado, la reinmunización se lleva a cabo habitualmente en niños con niveles subóptimos de anticuerpos. En los países en desarrollo, la determinación de anticuerpos es costosa y poco práctica. Por lo tanto, debería considerarse de forma acentuada la revacunación de rutina. Se requiere mayor investigación para estimar el momento óptimo para la reinmunización, porque los efectos del porcentaje de linfocitos T CD4+, la carga viral para VIH y el estadio clínico de la infección sobre la respuesta a la vacuna no son siempre confiables, aun entre estudios con las mismas vacunas.

Sobre la base de la bibliografía actual, es difícil formular recomendaciones claras para la revacunación de los niños que reciben TAR en áreas con recursos limitados. En las futuras investigaciones deben considerarse dos campos importantes. En primer lugar, se requieren más estudios de los efectos del inicio temprano de la TAR sobre la perdurabilidad de la respuesta humoral posterior a la administración de la serie inicial de vacunas. En los pocos ensayos en los que se evaluó el efecto de la TAR temprana

se demostró que, a corto plazo, estos niños responden a la vacunación tan bien como aquellos que no están infectados, debido a que la función de los linfocitos B está preservada.⁶ Se desconoce para estos niños tanto la necesidad de refuerzos como el momento adecuado para aplicar esas dosis. En segundo lugar, no se conoce

la eficacia o efectividad de la revacunación de niños de mayor edad en quienes la TAR se inició en forma tardía. En consecuencia, debería optimizarse la durabilidad de la protección posterior a la revacunación, así como el momento y la frecuencia de las dosis subsiguientes de refuerzo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siicalud.com

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Bibliografía

- Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bulletin of the World Health Organization* 81:61-70, 2003.
- Abzug M. Vaccination in the immuno-compromised child. *Pediatr Infect Dis J* 28:233-36, 2009.
- Eley BS. Immunization in patients with HIV infection. *Drugs* 68:1473-81, 2008.
- Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 4:510-18, 2004.
- Madhi SA, Kuwanda L, Cutland C, Holm A, Käyhty H, Klugman KP. Quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine among African human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 24:410-16, 2005.
- Pensiero S, Cagigi A, Palma P et al. Timing of HAART defines the integrity of memory B cells and the longevity of humoral responses in HIV-1 vertically infected children. *PNAS* 106:7939-44, 2009.
- Siriakorn S, Puthanakit T, Srisanthana T, Srisanthana V. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 24:3095-99, 2006.
- Lao-Araya M, Puthanakit T, Aupibul L, Srisanthana T, Srisanthana V. Antibody response to hepatitis B re-vaccination in HIV-infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 25:5324-29, 2007.
- Abzug M, Warshaw M, Rosenblatt HM, et al. Immunogenicity and immunologic memory after Hepatitis B virus booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 200:935-46, 2009.
- Pessoa SD, Miyamoto M, Ono E, et al. Persistence of vaccine immunity against hepatitis B virus and response to revaccination in vertically HIV-infected adolescents on HAART. *Vaccine* 28:1606-12, 2010.
- Pippi F, Bracciale L, Stolzuoli L, et al. Serological response to hepatitis B vaccine in HIV-infected children in Tanzania. *HIV Medicine* 9:519-25, 2008.
- Ching N, Deville JG, Nielsen KA, Ank B et al. Cellular and humoral immune response to a tetanus toxoid booster in perinatally HIV-infected children and adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *Eur J Pediatr* 166:51-56, 2007.
- Farquhar C, Wamalwa D, Selig S, et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and re-vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 28:295-99, 2009.
- Rosenblatt HM, Song LY, Nachman SA, et al. Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids and acellular pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 116:698-703, 2005.
- Abzug MJ, Song LY, Fenton T, et al. Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics* 120:e1190-1202, 2007.
- Choudhury SA, Mishreki NK. Subnormal immunity to *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in previously vaccinated human immunodeficiency virus-infected children 59 months of age or older and response to booster doses of the conjugate vaccine. *Clin Pediatr* 43:831-35, 2004.
- Chokephaibulkit K, Phongsamart W, Vanparap N, Chotpitayusunondh T, Chearskul S. Catch-up vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in human immunodeficiency virus-infected Thai children older than 2 years old. *Vaccine* 22:2018-22, 2004.
- Spoulou VI, Tsoumas DL, Papaevangelou VG, Mostrou GI, Theodoridou MC. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine-induced immunological memory in symptomatic HIV-1 infected children. *AIDS* 17:1396-98, 2003.
- Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Wasas A, Klugman KP. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on the disease spectrum of *Streptococcus pneumoniae* in South African children. *Pediatr Infect Dis J* 19:1141-47, 2000.
- Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *NEJM* 349:1341-48, 2003.
- Madhi SA, Adrian P, Kuwanda L, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine in human immunodeficient virus infected and non-infected children in the absence of a booster dose of vaccine. *Vaccine* 25:2451-57, 2007.
- Madhi SA, Adrian P, Cotton MF, et al. Effect of HIV infection status and anti-retroviral treatment on quantitative and qualitative antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J Infect Dis* 202:355-61, 2010.
- Costa Ide C, Guillard F, Kmiliauski MA, Arslanian C, Baldacci ER. Evaluation of humoral response to heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected children. *Rev Saude Publica* 42:844-50, 2008.
- Abzug MJ, Pelton SI, Song LY, et al. Immunogenicity, safety and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 25:920-25, 2006.
- Influenza vaccine: WHO position paper. Weekly epidemiological record. 2005: Accessed 10/8/2010. www.who.int/immunization/wer8033influenza_August2005_position_paper.pdf.
- Zuccotti GV, Zenga A, Durando P, et al. Immunogenicity and tolerability of a trivalent virosomal influenza vaccine in a cohort of HIV-infected children. *J Int Med Res* 32:492-99, 2004.
- Montoya CJ, Toro MF, Aguirre C, et al. Abnormal humoral immune response to influenza vaccination in pediatric type-1 human immunodeficiency virus infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102:501-8, 2007.
- Viganò A, Zuccotti GV, Pacei M, et al. Humoral and cellular response to influenza vaccine in HIV-infected children with full viroimmunologic response to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 48:289-96, 2008.
- Amendola A, Pariani E, Viganò A, et al. Influenza surveillance in a cohort of HIV-infected children and adolescents immunized against seasonal influenza. *Vaccine* 28:2700-4, 2010.
- Violari A, Dittmer S, Cassim H, et al. Efficacy and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in HIV-infected children: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. The XVIII International AIDS conference: Abstract no. MOPE0207.
- Levin MJ, Moscicki AB, Song LY, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 [Epub ahead of print].
- Weinberg A, Gona P, Nachman SA, et al. Antibody response to hepatitis A virus vaccine in HIV-infected children with evidence of immunologic reconstitution while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 193:302-11, 2006.
- Siberry GK, Coller RJ, Henkle E. Antibody response to hepatitis A immunization among human immunodeficiency virus-infected children and adolescents. *Ped Infect Dis J* 27:465-7, 2008.
- Siberry GK, Williams PL, Lujan-Zilbermann J, et al. Phase III, open-label trial of safety and immunogenicity of meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Ped Infect Dis J* 29:391-6, 2010.
- Puthanakit T, Aupibul L, Yoksan S, Srisanthana T, Srisanthana V. Japanese encephalitis vaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 25:8257-61, 2007.
- Chokephaibulkit K, Pilpat N, Yoksan S, et al. A comparative study of the serological response to Japanese encephalitis vaccine in HIV-infected and uninfected Thai children. *Vaccine* 28:3563-6, 2010.
- Moss, WJ, Scott S, Mugala N, et al. Immunogenicity of standard-titer measles vaccine in HIV-1-infected and uninfected Zambian children: An observational study. *J Infect Dis* 196:347-55, 2007.
- Aupibul L, Puthanakit T, Siriakorn S, Srisanthana T, Srisanthana V. Prevalence of protective antibody against measles in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 7:467-70, 2006.
- Melvin AJ, Mohan KM. Response to immunization with measles, tetanus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines in children who have human immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics* 111:e641-44, 2003.
- Bekker V, Scherpbier H, Pajkrt D, Jurriaans S, Zaaijer H, Kuijpers TW. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: Loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection. *Pediatr* 118:e315-322, 2006.
- Berkelhamer S, Borock E, Elsen C, Englund J, Johnson D. Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children. *Clinical Infectious Diseases* 32:1090-4, 2001.
- Aupibul L, Puthanakit T, Srisanthana T, Srisanthana V. Response to measles, mumps, and rubella Revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 45:637-42, 2007.
- Aupibul L, Puthanakit T, Srisanthana T, Srisanthana V. Persistence of measles, mumps and rubella protective antibodies 3 years after revaccination in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 50:1415-18, 2010.
- Pracanica A, Russo P, Zaccarelli-Filho R, et al. Response to primary immunization to tetanus, diphtheria, *H. influenzae* type b and measles in HIV-infected children on HAART. Oral abstract: 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002.
- Lima M, De Menzes Succu RC, Nunes Dos Santos AM, Weckx LY, De Moraes-Pinto MI. Rubella immunization in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 23:604-7, 2004.
- Tejokem MC, Gouandjika I, Béniguel L, et al. HIV-infected children living in Central Africa have low persistence of antibodies to vaccines used in the expanded program on immunization. *PLoS ONE* 2:e1260, 2007.
- Chitsike I, Van Furth R. Paralytic poliomyelitis associated with live oral poliomyelitis vaccine in child with HIV infection in Zimbabwe: case report. *BMJ* 318:841-3, 1999.
- Ion-Nedelcu N, Dobrescu A, Strelb PM, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and HIV infection. *Lancet* 343:51-2, 1994.

Estudian las características histopatológicas y moleculares de las células de Langerhans en la mucosa bucal

Langerhans cells in oral mucosa. Hystopatological and molecular characterization

Zulema Casariego

Directora de la Carrera de Especialización Estomatología Clínica. Patología Bucal. Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina

Diego Montagna, Especialista en Estomatología, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.

Susana Sano, Especialista en Estomatología, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.

Karina Gallo, Especialista en Estomatología, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.

Adriana Caradzoglu, Especialista en Estomatología, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.

Miriam Palacios, Especialista en Estomatología, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.

Abstract

Currently, dendritic cells in peripheral tissues, skin and mucous membranes are the focus of numerous publications. According to their location, dendritic cells are classified into subtypes, which are given different denominations. Their position allows them to play a crucial role in antigen detection, uptake, and presentation to T cells at lymphoid centers, initiating innate immunity and adaptive immunity. Moreover, their performance in immunological tolerance and their participation in various autoimmune diseases such as periodontal disease and even in squamous cell carcinoma are remarkable. We present a condensed update of the recent studies, highlighting the knowledge acquired on immunological markers and the essential characteristics of dendritic cell subtypes, Langerhans cells and plasmacytoid cells, especially in the oral mucosa. The decrease of the different phenotypes of dendritic cells in premalignant lesions and in old age, and their absence in malignant neoplasms, are remarkable. We are reporting our first approach to scanning electron microscopy in order to observe those cells in healthy mucosal tissue as well as in four lesions: hyperplastic mucosa, desquamative gingivitis and recurrent aphthous ulcers with vasculitis.

Key words: antigen uptake, tolerance, Langerhans cells, plasmacytoid cell



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

Introducción

Las células dendríticas fueron identificadas por primera vez en 1868 por Paul Langerhans, anatomopatólogo alemán, quien las confundió con terminaciones nerviosas de la piel.¹ En 1973, Inga Silberberg describió las células de Langerhans en la dermatitis de contacto como la célula de primera línea periférica del sistema inmunitario.² En la actualidad, las células dendríticas se conocen como una subpoblación específica, inmunológicamente identificadas como provenientes de un progenitor hematopoyético y re-

Resumen

Actualmente, las células dendríticas en tejidos periféricos, piel y mucosas son centro de numerosas publicaciones. De acuerdo con su localización se clasifican en subtipos de diferente denominación. Su posición apropiada les permite ejercer un papel crucial en la detección y la captación de antígenos y su presentación a los linfocitos T en centros linfoides, iniciando la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Debe destacarse además su actuación en la tolerancia inmunitaria y su participación en diversas enfermedades autoinmunitarias como la enfermedad periodontal e incluso el cáncer de células escamosas. Presentamos una actualización resumida de los últimos estudios realizados y destacamos el conocimiento de los marcadores inmunológicos y las características fundamentales de los subtipos, células de Langerhans y células plasmocitoides, especialmente en la mucosa oral. La disminución de los distintos fenotipos de células dendríticas en lesiones cancerizables y en la vejez, como su ausencia en neoplasias malignas son aspectos destacables. Comunicamos a la vez nuestro primer acercamiento a la microscopía electrónica de barrido para observarlas en tejido mucoso sano y de tres lesiones: mucosa hiperplásica, gingivitis descamativa y úlceras aftosas recidivantes con vasculitis.

Palabras clave: captación de antígenos, tolerancia, células de Langerhans, células plasmocitoides

clutadas como precursores de receptores de quimioquina CCR6+ de piel y mucosas por el ligando CCL20/MIP-3alfa (proteína inhibidora de macrófagos).^{3,4}

Objetivo

Este trabajo tiene por objeto realizar una actualización del tema, como marco teórico a la presentación de nuestro primer estudio por microscopía electrónica de barrido, sobre muestras de mucosa oral normal y con lesiones estomatológicas.

Marco teórico

En la actualidad, la bibliografía a la cual el interesado sobre este tema se puede remitir es abundante. Existen diferentes capítulos en diversos tratados tanto de histo-

Recepción: 08/09/2010 - Aprobación: 15/03/2011

Primera edición, www.siiic.salud.com: 30/05/2011

Enviar correspondencia a: Zulema Casariego, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina
zulemacasariego@gmail.com

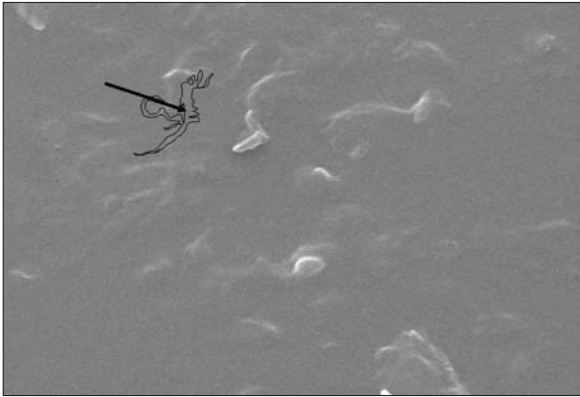


Figura 1. Microfotografía de un preparado de mucosa bucal sana visto por microscopia electrónica de barrido. La flecha señala una de las células dendríticas en conectivo. Aumento 5 000x.

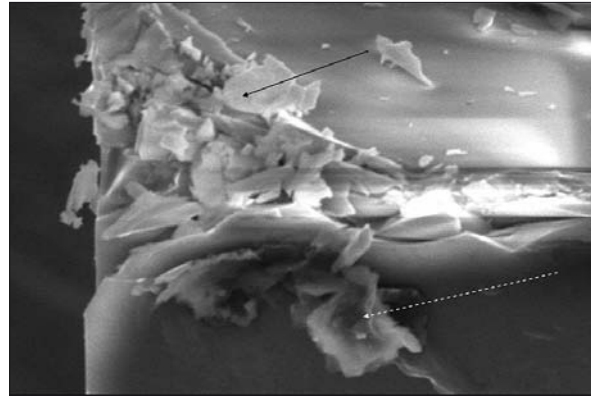


Figura 2. Microfotografía electrónica de barrido. La flecha negra continua indica la descamación de células epiteliales. La flecha de puntos muestra una célula de Langerhans en pleno subepitelio en una gingivitis descamativa.

logía y dermatología como de inmunología. Por otro lado, se puede consultar una gran variedad de publicaciones sobre distintos enfoques, que actualmente le dan a las células dendríticas la importancia que nunca tuvieron.

Es interesante considerar sus funciones en el medio bucal, enfatizando la posibilidad de identificarlas y aislarlas, tanto en tejido sano como enfermo, y ordenar los diferentes conceptos referentes a los distintos fenotipos en que se presentan, su ontogenia y sus características funcionales.

Las células dendríticas corresponden a una subpoblación heterogénea proveniente de distintas líneas de células progenitoras de la médula ósea, mieloides y linfoides, las cuales pueden diferenciarse en subclases con distintas funciones. Estas células migran a los tejidos periféricos para ejercer su función de centinelas del organismo, sitios donde detectan la presencia de antígenos microbianos o tumorales, pero también autoantígenos y microorganismos comensales.⁴⁻⁶

En general, se ha difundido su conocimiento como células presentadoras de antígenos (CPA), aunque no sea ésta solamente su función.^{7,9} Estas células comparten la protección temprana contra los agentes extraños, juntamente con las otras células de origen hematopoyético, como los macrófagos, los polimorfonucleares, las células *natural killer* (NK) y con componentes séricos tales como complemento, colectinas, citoquinas proinflamatorias y pentraxinas.

Las células dendríticas existen en dos estados funcionales: inmaduras y maduras. Las inmaduras, localizadas en el torrente circulatorio y en tejidos como la piel y las mucosas, son células sumamente eficientes en la captura de antígenos, y expresan receptores de quimioquinas que les permiten migrar a los sitios de inflamación.

Se ubican en órganos linfoides y no linfoides, y también se encuentran como células dendríticas circulantes en linfa aferente y sangre periférica, por lo cual se les da diferentes nombres según su ubicación: en las regiones T dependientes de órganos linfoides se las denomina células interdigitantes; en los centros germinales de los folículos secundarios en áreas de linfocitos B se las llama células dendríticas foliculares;⁸ las células de Langerhans⁹ se sitúan en epitelios planos estratificados de piel y mucosas; en linfa aferente, se las denomina células veladas; en sangre periférica las células dendríticas son escasas; las llamadas células intersticiales se ubican en otros órganos como corazón, hígado, parénquima pulmonar, lámina propia del intestino; en el cerebro se las reconoce como las células de la microglía. Estas se asemejan a las células dendríticas por su forma y por sus marcadores de membrana.¹⁰

Actividad inmunitaria

Las células dendríticas presentan una actividad fagocítica por excelencia durante la inflamación. Después del reconocimiento de un antígeno, las células dendríticas se activan, regulan positivamente la expresión de moléculas coestimuladoras y del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I y II, y expresan *de novo* otros receptores de quimioquinas. Esta interrelación les permite migrar a los ganglios linfáticos regionales, donde como células dendríticas maduras tienen una inigualable capacidad de presentar péptidos antigénicos a los linfocitos T vírgenes. De este modo, las células dendríticas desempeñan el papel esencial ya mencionado de células presentadoras de antígenos.¹¹

Una característica distintiva del reconocimiento por los LT es que estos reconocen péptidos derivados del antígeno en conjunción con moléculas de antígenos codificados en el CMH.¹²

Las células dendríticas tienen una vida media de tres días, desde que son activadas en un primer momento por el reconocimiento del antígeno hasta que mueren por apoptosis vía FAS.

Las células dendríticas maduras se caracterizan por una potente acción inmunoestimuladora, responsable de inducir la inmunidad adaptativa, para lo cual se localizan en el área de las células T de los órganos linfoides secundarios.

El fenotipo clásico de las células dendríticas maduras presenta o expresa en su superficie CD40 (ligando para activar LB, Macrf.Cd y CE), CD83 (superfamilia de Ig) moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 (estimulación de linfocitos) y el receptor de quimioquinas CCR7.^{13,14} El reconocimiento implica dos señales fundamentales, una producida al ser reconocido el antígeno y la otra, coestimuladora (B7-CD289), que determina la sinapsis o acoplamiento inmunológico, que garantiza la especificidad de la unión.¹⁵

En la sangre periférica, las células dendríticas son heterogéneas y comprenden por lo menos dos subpoblaciones de células inmaduras: las células dendríticas mieloides (CDM) (DCM, CD11c+) y las células dendríticas plasmacitoides (CDP) (DCP, CD123+). Ambas difieren en muchos aspectos fenotípicos y funcionales, provienen de un linaje distinto, expresan diferentes patrones de receptores tipo *toll* (RTT) y de receptores de citoquinas y secretan diferentes citoquinas.

Por lo anterior, se considera que los dos subtipos de células dendríticas circulantes responden o reaccionan en forma diferente ante diversos grupos de microorganismos y cumplen funciones distintas en la inducción y regulación de la respuesta inmune.

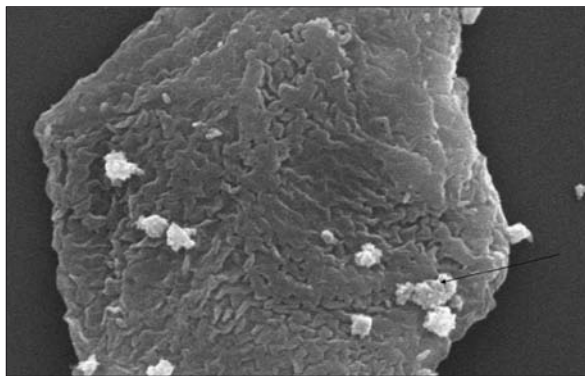


Figura 3. Microfotografía electrónica de barrido. La flecha señala la presencia de varias células dendríticas plasmocitoides sobre el tejido submucoso hiperplásico.

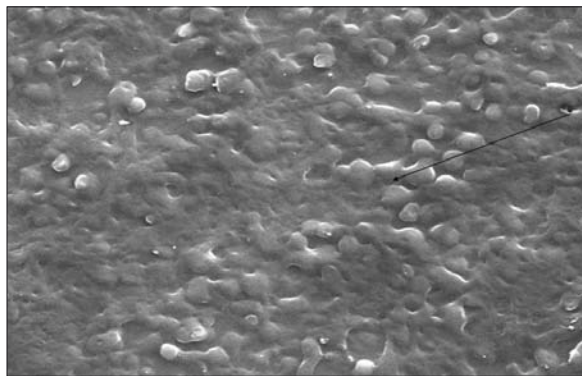


Figura 4. Microfotografía electrónica de barrido de una muestra de tejido mucoso de la cavidad oral con leucoplasia. La flecha negra señala el aumento de los capilares sanguíneos; no se observan células de Langerhans.

Las CDM interceptan a los gérmenes invasores en los tejidos periféricos, inician su proceso de maduración y migran a los tejidos linfoides secundarios regionales. Allí presentan los péptidos antigénicos derivados de los microorganismos a las células T vírgenes, específicas para ese antígeno. Se considera que estas células son mejores presentadoras de antígenos, producen citoquinas proinflamatorias e inmunorreguladoras (IL-12), y están comprometidas en la inducción de una respuesta tipo Th1.¹⁶

Las CDP se encuentran preferentemente en la circulación, desde donde migran directamente a los órganos linfoides secundarios para ser activadas y producir grandes cantidades de interferón alfa (IFN-alfa). Cada CDP produce hasta 1 000 veces más IFN-alfa que cualquier otra célula en el organismo. Las CDP tienen menor potencial como presentadoras de antígenos, así como un compromiso mayor en la inducción de las respuestas tipo Th2 y desempeñan un papel importante en la protección contra las infecciones producidas por virus y microorganismos oportunistas.¹⁷

Las células de Langerhans, propias de la mucosa bucal, se encuentran en íntima relación con el factor de transformación beta (TGF-beta), mediador clave de la biología de este subtipo de células dendríticas, esencial para la migración en la piel y para la inducción y el mantenimiento de la tolerancia inmunitaria.¹⁸

Desde el punto de vista de los marcadores fenotípicos, las células dendríticas son muy heterogéneas, pero todas son CD205 (captación de antígenos); CD1a (presentación de antígenos) y CD1b (CPA), al igual que el CD207, son típicos de estas células. Los marcadores fenotípicos de las células de Langerhans son el CD207 (células de Langerhans), CD1c (CPA) y CD83 (CD, CL, LB en centros germinales).

Se debe tener en cuenta que en la mucosa bucal existe una clasificación de tres subgrupos funcionalmente diferentes: CD11c (integrina de Macr y NK) CD207(-), CD11c (CD207[-]), y CD11c (CD207[+]). Indudablemente, es necesario conocer estos marcadores si se quiere realizar un exhaustivo estudio inmunohistoquímico.¹⁸⁻²¹

Es fundamental destacar la relación de las células dendríticas y los macrófagos, que se ubican en la zona subepitelial de las mucosas. Estas células detectan la entrada y la permanencia de microorganismos en las placas de Peyer. Este acontecimiento requiere una respuesta rápida del hospedero para eliminarlos. Una clase de receptores de reconocimiento de patrones asociadas con patógenos (PAMP) fueron identificados como RTT.

La activación de los RTT, debido al reconocimiento de los PAMP, determina la expresión de moléculas coestimuladoras

que proveen la segunda señal necesaria para la activación de células inmaduras. "La habilidad de las células dendríticas para distinguir entre bacterias saprófitas y patógenas podría estar relacionada con distintos signos originados a partir del reconocimiento de los PAMP. Se podría especular que las bacterias saprófitas tienen un PAMP que induce un proceso antiinflamatorio o que las que carecen de PAMP determinan la producción de citoquinas inflamatorias".²¹⁻²³

Tolerancia inmunitaria

Para incluir las células dendríticas en la tolerancia inmunitaria es necesario definir este proceso como la falta o ausencia de respuesta por parte del sistema inmunitario ante la presencia de un antígeno. Diferentes formas de un mismo antígeno pueden inducir una respuesta de tolerancia. Los antígenos que inducen tolerancia se denominan tolerógenos. Es un fenómeno inmunológicamente específico que se origina en el reconocimiento de antígenos por linfocitos, en el que se debe destacar:

a) La tolerancia periférica de los linfocitos T, que es el mecanismo por el cual los linfocitos T maduros, que reconocen antígenos propios en los tejidos periféricos, se tornan incapaces de responder a posteriores exposiciones a estos antígenos. La tolerancia periférica se consigue mediante anergia, eliminación o supresión de los linfocitos T.

b) La anergia inducida por el reconocimiento antigénico sin la coestimulación adecuada. Si los LTCD4+ reconocen antígenos peptídicos presentados por las CPA carentes de costimuladores, los linfocitos T sobreviven, pero son incapaces de responder al antígeno, incluso cuando éste sea presentado posteriormente por CPA inmunocompetentes.

c) La tolerancia inducida por linfocitos T reguladores.

d) La participación de las CPA. Este es uno de los factores determinantes principales para que se produzca autotolerancia o autoinmunidad. Las CPA que residen en los tejidos periféricos linfáticos y no linfáticos están normalmente en un estado de reposo y expresan pocas o ninguna molécula coestimuladora. Dichas CPA pueden estar presentando antígenos propios constantemente, de forma que los linfocitos T que reconocen estos antígenos se vuelven anérgicos. Estos no son capaces de sintetizar su factor de crecimiento IL-2 ni de proliferar en respuesta a su antígeno.

Es de destacar el hecho de que las células dendríticas, como CPA, pueden también captar un antígeno que es inocuo en un tejido sano. En este caso, las células dendríticas también migrarán, pero su maduración será parcial y la expresión de moléculas coestimuladoras o la produc-

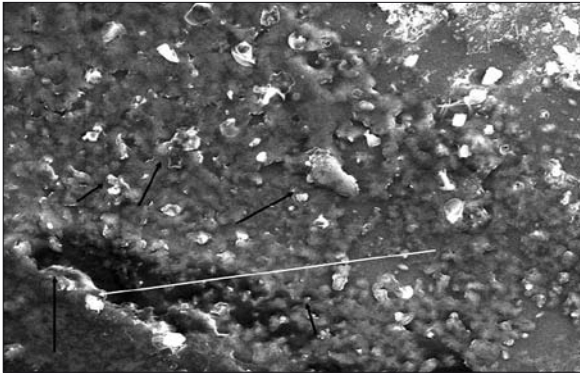


Figura 5: Microfotografía electrónica de barrido de una muestra de tejido mucoso de la cavidad oral con ulceraciones y vasculitis (RAU). La flecha blanca indica la presencia de úlceras.

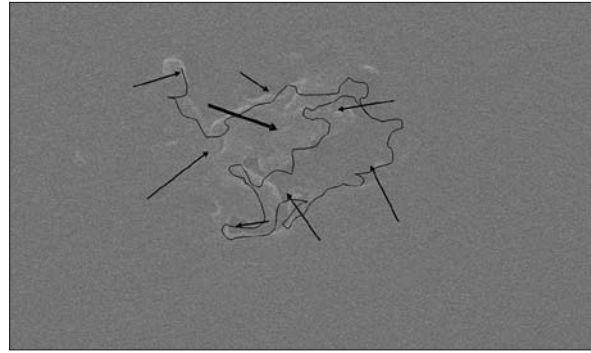


Figura 6. Microfotografía electrónica de barrido de un corte de mucosa con vasculitis (RAU). La flecha negra continua indica un conjunto de células dendríticas extendidas desde la superficie del epitelio hacia la mucosa. Aumento 10 000x.

ción de citoquinas, o ambas, resultarán escasas o nulas.

Hoy se considera que funcionalmente pueden existir células dendríticas tolerogénicas que inducen a los LT reguladores.

La presentación del antígeno en ausencia de señales coestimuladoras podrá desencadenar anergia, y por ello, tolerancia a ese antígeno.²⁴⁻²⁷

Células de Langerhans bucales

Características especiales

Expresan cantidades significativamente más altas de CMH I y II; pueden orientar las respuestas de los LTCD4⁺; presentan un perfil menor de RTT2, RTT4, RTT5 y RTT7; cuando el RTT4 de las células de Langerhans es activado, éstas estimulan la producción de IFN-gamma, IL-10 y Tr, y expresan receptores CCR7 (receptor de los LT vírgenes para una citoquina quimiotáctica CCR7).

También expresan receptores para IL-1, IL-2 y especialmente para IL-6, IL-8, IL-10 y TMG-F; para integrinas CD11a (integrina de leucocitos), CD29 (integrina-beta1 de leucocitos), CD54 (ICAM-1 de CE, LT, monocitos) y CD58 (antígeno asociado con proteínas de membrana) e ICAM-3 (molécula de adhesión en linfocitos).

Presentan receptores para IgG, para S-100, MIP-1^{alfa(eotaxina)}, MIP-1^{beta} (proteína inflamatoria de macrófagos) y ARN mensajero.²⁸⁻³³

Las células dendríticas en la inmunopatología estomatológica

El mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en la mucosa bucal es particularmente problemático ya que está en contacto permanente con una cantidad de microorganismos y antígenos heterólogos, como alimentos, medicamentos y otras partículas que ingresan al organismo a través de la cavidad bucal.

Las células de Langerhans y la variedad de CDP son las principales CPA de los epitelios planos estratificados y, por ende, típicas de la mucosa bucal.

En ausencia de infección, migran en un estado de latencia inmadura a los órganos linfoides donde inducen un estado de irresponsabilidad antigénica específica o tolerancia mediante varios mecanismos, incluida la inducción de células T reguladoras, desempeñando una función de tolerancia oral, tanto de antígenos completos como de péptidos. Expresan antígeno CD34⁺, el cual las diferencia de las CD11⁺.³²

Cuando se produce la transición patogénica de ciertos microorganismos orales saprófitos, por ejemplo *P. gingivalis*,^{34,35} un anaerobio gramnegativo, las CL intratisulares

reaccionan. Detectan los microorganismos por medio de los patrones de reconocimiento de los RTT y trasladan la información de la naturaleza del patógeno mediante señales dirigidas hacia el factor nuclear kappa beta (FNk-beta). Las bacterias gramnegativas, profusas en las infecciones orales, incrementan la expresión de células de Langerhans, activando cascadas de señales intracelulares que atraen más células de Langerhans, NK y neutrófilos al lugar. Luego son estimuladas y migran a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios y el bazo, para encontrar a los linfocitos T y B *naïve*. Interactúan con sus receptores y correceptores y los activan mediante la presentación de antígenos y la expresión del CMH I y II. De este modo inician la respuesta inmune adaptativa.^{36,37}

Las células de Langerhans han sido estudiadas en diversas enfermedades autoinmunes humanas, como los folículos linfoides distribuidos en el anillo de Waldeyer, los centros linfoides del orofarins, las tonsilas linguales y las papilas gingivales de la mucosa adherida de los maxilares.

La incorporación de la microscopía electrónica de barrido al estudio de la estructura y detección de las células dendríticas llevó a identificar características especiales de estas células en la mucosa oral sana y en ciertas enfermedades.

En el liquen plano oral (LPO) se demostró un aumento significativo de células de Langerhans CD11a+/langerina positivas, DC-SIGN⁺ y CDP, tanto en el epitelio como en el estroma.

Además, la adquisición del fenotipo de migración CCR7⁺ indica que pueden desempeñar un papel fundamental en el infiltrado inflamatorio en banda, típico del LPO.³⁸⁻⁴⁰

Las células de Langerhans CD83⁺ infiltran el epitelio oral gingival, mientras que un gran número de células dendríticas específicas graban –de forma también específica– antiintegrinas e infiltran la lámina propia, especialmente en la periodontitis crónica.⁴¹⁻⁴⁵

En el tejido maxilar en esta enfermedad, el remodelado óseo se presenta desequilibrado y se acompaña por el aumento del número y de la actividad de los osteoclastos, lo cual lleva a una pérdida irreversible de hueso. Varios estudios sostienen que las CDP pueden derivar en osteoclastos.⁴⁶

En las lesiones precancerizables de la mucosa bucal se ha observado una notoria depleción de células dendríticas.⁴⁷

En síntesis, desde los estudios inmunológicos aplicados, las células dendríticas, y en especial las células de Langerhans, han asumido paulatinamente un papel cada vez más importante: como CPA en la respuesta inmunitaria

frente a la tolerancia e inmunodesviación, como asociadas con los NK, en la regulación de la síntesis de anticuerpos, en la inmunidad innata, en el cáncer de la mucosa bucal y en la expresión en carcinomas orales a células escamosas.⁴⁸

Su presencia se diluye en lesiones cancerizables como la leucoplasia oral, y están ausentes en las neoplasias malignas.⁴⁹

Estudio ultraestructural

Comentarios

El estudio ultraestructural de las CDL mediante microscopio electrónico de barrido lleva a efectuar una interpretación minuciosa. Hemos realizado nuestro primer estudio de células dendríticas en tejidos de mucosa oral sana y de mucosa con lesiones estomatológicas, tales como gingivitis descamativa, hiperplasia mucosa de mucosa oral, leucoplasia oral (lesión cancerizable) y úlceras aftosas recidivantes (RAU) con vasculitis.

Las imágenes fueron diferentes cuando se trató de mucosa sana y se la comparó con una lesión adquirida. En general, presentaron un cuerpo celular elongado, irregular, a veces bilobulado. No hemos podido detectar núcleo, aunque se comunicó la existencia de dos o más núcleos y un nucleolo discreto. Del mismo modo, no se observaron mitocondrias, retículo endoplasmático rugoso, aparato de Golgi o vesículas en el escaso citoplasma. El rasgo más característico es la presencia de largas prolongaciones citoplasmáticas denominadas procesos den-

driáticos, que se registraron en la mucosa sana y más aún en la vasculitis, próximas a la solución de continuidad.

En las células de Langerhans hemos podido observar, en la gingivitis descamativa, la presencia de aparentemente dos organoides intracitoplasmáticos, redondeados y pequeños, en el seno de procesos vacuolares citoplasmáticos, que hemos reconocido como gránulos de Birbeck. Con este tipo de microscopía hemos podido identificar dos subtipos de células dendríticas, basados en la morfología citoplasmática: unas filiformes, es decir con dendritas, y las otras, redondeadas, lobuladas, con pocas extensiones muy cortas en el tejido submucoso de una hiperplasia mucosa.

Se informó la presencia de una red de microtúbulos que irradian desde la región perinuclear hasta el proceso dendrítico, lo cual, según la bibliografía consultada, les confiere un aspecto de velo y les permite interconectarse con otras células dendríticas y con linfocitos. Se han mencionado ciertas estructuras llamadas icosomas, que son cuerpos cubiertos con complejos inmunitarios que aparecen entre el primer y tercer día posteriores a una segunda prueba de provocación antigénica, que se presentan de forma esférica, de 0.3 a 0.4 micrómetros de diámetro y se localizan en la interacción de las prolongaciones citoplasmáticas de dos células dendríticas foliculares.⁵⁰

Las figuras que acompañan este trabajo pertenecen a un estudio por microscopía electrónica de barrido, del cual se seleccionaron seis para su publicación entre una muestra de 40 biopsias obtenidas para esta investigación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siicalud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Jey V. This month in history Paul Langerhans. *Journal of Royal Society of Medicine* 92:59, 1999.
- Silberberg I, Silberberg MD, Alfred W, Kopf MD, Cooper WS. *J Invest Dermatol* 47:87-98, 1996.
- Ardavin C, Martínez del Hoyo G, Martín P, Anjuere F, Arias CF, Marín AR, Ruiz S, Parrillas V, Hernández H. Origin and differentiation of dendritic cells. *Trends in Immunology* 22(12):691-700, 2001.
- Reid CD, Fryer PR, Claifford C, et al. Identification of hematopoietic progenitor of macrophages and dendritic langerhans cells (DL-CFU) in human bone marrow and peripheral blood. *Blood* 76:1139-1149, 1990.
- Makala LH, Nagasawa H. Dendritic cells: A specialized complex system of antigen presenting cells. *J Vet Med Sci* 64:181-193, 2002.
- Wright-Browne U, McClaim KL, Talpaz M, Ordoñez N, Estrow Z. Physiology and pathophysiology of dendritic cells. *Human Pathol* 28:563-579, 1997.
- Diumenjo MS, Rivero MG. Células dendríticas: más que una célula presentadora de antígenos. *Enfoques* 2(5):1-3, 2004.
- Chuluyan HE, Jancic CC, Lutzyk VP, Zittermon S, Mffei P, et al. Células dendríticas: las células presentadoras de Antígeno más eficientes implicadas en inmunoterapia. *Ultimos Avances en Inmunobiología, Inmunogenética y Transplante*: 77-82, 2005.
- Eriksson K, Ahifors E, George-Chandy, A, Kaiserlian D, Czerzinsky C. Antigen presentation in the murine oral epithelium. *Immunology* 88:147-152, 1996.
- Kosko-Vilbois MH. Follicular dendritic cells molecules associated with function. In: *Dendritic cells*, 2nd ed. Lotze MT, Thomson AW (eds.) pp 29-34. San Diego Academic Press, 2001.
- Cuttler CW, Jotwani R. Dendritic cells at the oral mucosal interface. *JDR* 85(8):678-689, 2006.
- Steiman RM, Bhardway N. Dendritic cells In: Gallin JI, Syderman R. *Inflammation: Basic principles. Clinical correlates*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins pp. 49-53. Filadelfia, 1999.

- Abbas AK, Lichtman AH. Procesamiento antigénico y presentación de los linfocitos T. En: *Inmunología celular y molecular*, 5^a ed. pp. 81-104. Elsevier, Madrid, 2003.
- Bardlay AN, Birkeland ML, Brown MH, Beyers AD, Davis SJ, Somoza C, Williams AF (eds). *Leukocyte antigens facts book*, 2^a ed. Academic Press, Nueva York, 1997.
- Bancherou J. Células dendríticas. *Investigación y Ciencia* 24-3, 2003.
- Baumgart DC, Metzke D, Schmitz J, Schefold A, Sturm A, Wiedemann B et al. Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells. *Gut* 54:228-236, 2005.
- Gilliet Eliu YJ. Generation of human CD8T regulatory cells by CD40 ligand activated plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med* 195:388-393, 2002.
- Allan JP, Novac N, Fuchs C, Asen S, Berge S, Appel T, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa a new Langerhans cells type with high constitutive Fc epsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 112:141-148, 2003.
- Peiser M, Grutzkau A, Wanner R, Kolde G. CD1a and CD1c cell sorting yields an homogeneous population of immature human Langerhans cells. *J Immunol Methods*, 2003.
- Caux C, Dezutter-Dambuyant C, Schmith D, Bancherou J. GM-CSF and TNF alpha cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature* 360:258-261, 1992.
- Datta SK, Redecke V, Prilliman KR, Takabayashi K, Corr M, Tailant Tet al. A subset of Toll-like receptors ligands induces cross-presentation by bone marrow derived dendritic cells. *J Immunol* 170:4102-4110, 2003.
- Kadowaki N, Antonenko S, Kastelein RA, Bazán F et al. Subsets of human dendritic cell precursors Express different Toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J Exp Med* 194:863-869, 2001.
- Kopp E, Medzhitov R. Recognition of microbial infection by Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 15:396-401, 2003.
- Mowat AM, Parker LA, Beacock-Sharp H,

- Millington OR, Chardo F. Oral tolerance overview and historical perspectives. *Ann NY Acad Sci* 1029:1-8, 2004.
- Irribaren P, Correa SG. Participación de las células dendríticas en la inducción de tolerancia inmunológica. En: *Rabinovich AG. Inmunopatología molecular*. pp. 450-457. Edit. Panamericana, 2004.
- Williamson E, Bisborough JM, Viney JL. Regulation of mucosal dendritic cell function by receptor activator of NK-kappaB (RANK/RANK ligand interactions impact of tolerance induction. *J Immunol* 169:3606-3612, 2002.
- Van Wilsen EJ, Van Hoogstraten IM, Breve J, Scheper RJ, Kraal G. Dendritic cells of the oral mucosa and the induction of oral tolerance. A local affair. *Immunology* 83:128-132, 1994.
- Abbas AK, Lichtman AH. Sistema inmunitario cutáneo. En: *Inmunología celular y molecular*, 5^a ed. pp. 32-39. Elsevier, Madrid, 2003.
- Hasseus B, Jontell M, Bergenholtz G, Eklund C, Dahlgren UI. Langerhans cells from human oral epithelium are more effective at stimulating allogenic T cells in vitro than Langerhans cells from skin epithelium. *J Dent Res* 78:751-758, 1999.
- Brandtzaeg P. Overview of the mucosal immune system. *Curr Top Microbiol Immunol* 146-13, 1989.
- Romero MD, Vucovich PR, Rabinovich GA. Sistema inmune de mucosas ¿barrera o puerta de entrada de antígenos ambientales? En: *Rabinovich GA. Inmunopatología molecular*. pp. 165-176. Edit. Panamericana, Buenos Aires, 2004.
- Pulendran B, Smith JL, Caspari G, Brasel K, Petit D, Marakovky E, et al. Distinct dendritic cell subsets differentially regulate the class of immune response in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:1036-1041, 1999.
- Pulendran B, Marakovky E, Bancherou J, Maliszewski C. Modulating the immune response with dendritic cells and their growth factors. *Trends in Immunology* 2281:41-46, 2001.
- Aroonerau N, Pichyangkul S, Yongvanitth K, Wisentchag M et al. Generation of Porphyromonas gingivalis pulsed dendritic cells from periodontitis patients. *J Periodontol Res* 38:262-268, 2003.

Enseñanza de Salud Pública durante la formación médica en la India

Undergraduate teaching of Public Health in medical colleges of India



Baridalyne Nongkynrih

Associate Professor, Community Medicine (Public Health), All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India

Krishnan Anand, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India

Gupta Sanjeev, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India

Pandav Chandrakant, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India

Abstract

Introduction: *The discipline of Public Health/Community Medicine or Preventive and Social Medicine, as it is commonly known in medical colleges of India, is an important subject in terms of relevance to health.* **Objective:** *This paper aims to give an overview of the teaching of Community Medicine at undergraduate level in medical colleges in India.* **Results:** *At present, there are 299 medical colleges in India, with an annual output of about 28 000 medical graduates. Community Medicine is taught in all colleges. We have cited examples of innovative teaching and assessment methods which have been tried in some medical colleges of the country, and tried to draw lessons learnt from these case studies for discussion.* **Discussion and conclusions:** *It is seen that strong community-based programmes, multidisciplinary approach, active participation from the community, provision of curative services, residential nature of students, and teaching epidemiological methods through real life situations, making them interesting and meaningful to the students are some of the key methods for a successful training of undergraduate students in public health. Therefore, community-based teaching should be strongly emphasized.*

Key words: medical education, public health, undergraduate, community



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

Resumen

Introducción: La Salud Pública, Medicina Comunitaria o Medicina Preventiva y Social, como se la conoce habitualmente en las facultades de medicina de India, es una materia importante en términos de su relevancia para la salud. **Objetivo:** En este estudio se intenta ofrecer una visión general de la enseñanza de Medicina Comunitaria en el nivel de programa de las facultades de medicina de India. **Resultados:** En la actualidad existen 299 facultades médicas en India, de las cuales egresan unos 28 000 graduados al año. Se enseña Medicina Comunitaria en todas las facultades. Hemos citado ejemplos de enseñanza innovadora y de métodos de evaluación que han sido empleados en algunas facultades de medicina en el país, así como hemos intentado aprender lecciones de los casos discutidos. **Discusión y conclusiones:** Se observa que los programas fuertemente basados en la experiencia comunitaria, el abordaje multidisciplinario, la participación activa de la población, la provisión de servicios de atención médica, la permanencia en el lugar de los estudiantes y los métodos de enseñanza epidemiológica por medio de situaciones de la vida real, lo que los hace interesantes y relevantes para los alumnos, son algunos de los métodos esenciales para un entrenamiento exitoso en Salud Pública de los estudiantes de pregrado. Por lo tanto, la enseñanza basada en la comunidad debería enfatizarse de manera destacada.

Palabras clave: educación médica, salud pública, pregrado, comunidad

Introducción

En India, la materia Salud Pública, también llamada Medicina Comunitaria o Medicina Social y Preventiva, constituye una disciplina importante de la educación médica de pregrado. Es la única materia que se enseña a lo largo de los cinco años de carrera, con el objetivo de permitir a los estudiantes un enfoque holístico de las enfermedades. Esta disciplina ayuda a la comprensión del arte de curar del individuo y del control y la prevención de la enfermedad en el contexto de la comunidad.

La historia de la enseñanza de Medicina Comunitaria en India se remonta a 1955, cuando la *Medical Education Conference* recomendó la creación de Departamentos de Medicina Preventiva y Social en las facultades de Medicina de todo el país, con componentes dirigidos a la enseñanza, entrenamiento, servicio e investigación según sus

directivas. En 1977, en un intento por brindar una enseñanza de la Medicina Comunitaria más acorde con la situación de la salud en el país, el gobierno de India inició un esquema de Reorientación de la Educación Médica, destinado a involucrar a las facultades de medicina en forma directa a la prestación de servicios de salud al hacerlas responsables de al menos 3 áreas de desarrollo comunitario, con una población aproximada de 100 000 habitantes en cada uno de ellas.

En este trabajo se intenta ofrecer una visión general de la enseñanza de Medicina Comunitaria en el pregrado con que se realiza en la actualidad en el país, de acuerdo con las normativas del Consejo Médico de India (CMI). Describimos métodos innovadores de enseñanza de los Departamentos de Medicina Comunitaria en diferentes instituciones y debatimos las lecciones aprendidas a partir de esas experiencias.

Detalles de Medicina Comunitaria que se enseña en la Licenciatura de Medicina y Cirugía (LMC)

Existen 299 facultades de Medicina registradas en el CMI en 2010, con un egreso anual de alrededor de

Recepción: 20/07/2010 - Aprobación: 06/12/2010

Primera edición, www.siiisalud.com: 17/05/2011

Enviar correspondencia a: Baridalyne F Nongkynrih, All India Institute of Medical Sciences, 110029, Nueva Delhi, India
baridalyne@gmail.com

Tabla 1. Conocimiento y destrezas que se enseñan en Medicina Comunitaria en India.

Categoría	Conocimientos	Destrezas
Ciencias básicas, incluidas epidemiología y bioestadística	<ul style="list-style-type: none"> Métodos epidemiológicos y su aplicación en las enfermedades comunicables y no comunicables en la comunidad o el hospital. Mediciones en salud, morbilidad, mortalidad, fertilidad. Aplicación de métodos y técnicas de bioestadística. 	<ul style="list-style-type: none"> Uso de la epidemiología como una herramienta científica para efectuar decisiones racionales relevantes para las intervenciones individuales y en la comunidad. Obtener, analizar, interpretar y presentar datos simples relacionados con el hospital o la comunidad.
Prevención, control y epidemiología de las enfermedades comunicables y no comunicables	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedades frecuentes que se describen en la población india, por ejemplo: <ol style="list-style-type: none"> Enfermedades diarreicas Neumonía Tuberculosis Malaria Enfermedades cardiovasculares Desnutrición Accidentes y lesiones 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico y enfoque de los problemas de salud frecuentes y de las emergencias a niveles individual, familiar y comunitario, teniendo en cuenta los recursos en salud y en el contexto de las creencias socioculturales vigentes.
Atención primaria y sistema de salud en India	<ul style="list-style-type: none"> Enumerar los principios y componentes del sistema de atención primaria y las políticas nacionales de salud para alcanzar la meta de "Salud para todos". Describir el sistema de acceso a la salud. Describir los Programas Nacionales de Salud con énfasis especial en los programas de la salud maternoinfantil. 	<ul style="list-style-type: none"> Interactuar con otros miembros del equipo de salud y participar en la organización de los servicios de salud y en la implementación de los programas nacionales de salud.
Temas relacionados, como demografía, medio ambiente, nutrición y administración.	<ul style="list-style-type: none"> Apreciar el papel del individuo, la familia, la comunidad y el entorno sociocultural en la salud y la enfermedad. Identificar y controlar los riesgos ambientales y ocupacionales. Describir la importancia del agua y de los servicios sanitarios para la salud humana. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosticar y abordar los problemas frecuentes de salud a nivel individual y comunitario.

28 000 médicos. El curso de la LMC en India se extiende por 4.5 años, sucedidos de un año de internado obligatorio. Tras su conclusión satisfactoria, los graduados reúnen los requisitos para su registro en el CMI. Medicina Comunitaria forma parte del currículum a lo largo de toda la carrera en todas las instituciones. El CMI recomienda que "el objetivo amplio de la enseñanza de Medicina Comunitaria a los estudiantes de pregrado es su preparación para desempeñarse como médicos de la comunidad y de atención primaria de acuerdo con las metas institucionales." Para alcanzar esta finalidad se han propuesto ciertos objetivos que incluyen el conocimiento del sistema de salud, los problemas importantes de salud pública y las principales herramientas epidemiológicas.¹ La descripción detallada de esta meta y de los objetivos se presenta en la Tabla 1.

Contenidos principales

Todas las facultades de Medicina siguen el contenido principal de Medicina Comunitaria elaborado por el CMI. No existen contenidos adicionales u optativos. Una consultoría de la Organización Mundial de la Salud en Nueva Delhi, en agosto de 2005 efectuó ciertas modificaciones que fueron incluidas en el contenido principal. Luego, en 2008, el CMI realizó una revisión del currículum para satisfacer las necesidades actuales de la situación de la salud pública del país (Tabla 1).

Sobre la base del currículum y de los objetivos pautados por el CMI, hemos elaborado una matriz en la que se clasifican los temas en función del conocimiento y las habilidades en 4 grandes áreas (Tabla 1): Ciencias básicas, incluidas la Epidemiología y la Bioestadística; Epidemiología, prevención y control de las enfermedades; Atención Primaria y Sistema de Salud en India, y temas relacionados, como demografía, medio ambiente, nutrición, administración de la salud.

Distribución de las horas de clase

Se destinan a Medicina Comunitaria 376 horas durante el curso completo de la LMC, en forma cercana a la de las materias principales como Medicina, Cirugía y Obstetricia y Ginecología, que conllevan 500 horas cada una. La distribución para cada semestre se observa en la Tabla 2. Se hace énfasis en el aprendizaje práctico en comparación con la enseñanza teórica, para la cual, de todos modos, existe una cantidad mínima de horas recomendadas, si bien pueden brindarse horas adicionales en función de cada institución individual.

El modo de enseñanza es por medio de charlas didácticas, demostraciones, tutorías, lecciones prácticas y clases de integración. Se fomentan también otros métodos novedosos de enseñanza, como los grupos de discusión, el estudio de casos, los ejercicios para resolver problemas, entre otros.

Métodos de evaluación

Se utilizan modelos de evaluación formativa y acumulativa. Las evaluaciones formativas (teóricas y prácticas) se llevan a cabo al finalizar cada etapa y forma parte de la evaluación interna, de la cual el 20% se agrega a la evaluación acumulativa.

La evaluación acumulativa se efectúa con la modalidad de un examen universitario, en el cual los estudiantes son evaluados por su propia facultad y por examinadores externos. La distribución de las calificaciones para los exámenes teóricos y prácticos se observa en la Tabla 3.

Elección de los docentes

Todos los docentes en Medicina Comunitaria deben disponer de reconocidas calificaciones médicas de posgrado en la disciplina. En esta materia se reconoce como tal a un título de Profesor Asistente o Titular. Los Profesores Asociados deben contar con 5 años de experiencia como

Tabla 2. Distribución horaria de la enseñanza de Medicina Comunitaria en los distintos semestres.

Etapa	Semestre	Teoría	Práctica	Horas totales
I	I y II	30	30 (incluyendo las visitas de terreno)	60
II	III y IV	68	132	200
III (1ra parte)	VI y VII	50	66	116
Total	Todos los semestres	148	228	376

Asistentes o Conferencistas, y los Profesores en sí mismos, con 4 años de experiencia como Profesores Asociados.

Los docentes no médicos en las áreas de Sociología, Antropología, Bioestadística y Educación para la Salud forman parte del equipo de enseñanza en algunas facultades. Las instituciones ofrecen oportunidades para la capacitación profesional.

Internado

Durante el año de internado los estudiantes se exponen a las aplicaciones prácticas de la ciencia médica para adquirir las destrezas necesarias. Existen contenidos obligatorios y opcionales. Medicina Comunitaria es uno de los servicios obligatorios en los cuales los estudiantes reciben formación por un lapso de 3 meses. Para cumplir los objetivos de esta capacitación, el CMI ha establecido normativas para el internado, según las cuales cada facultad de Medicina establece vínculos con un distrito para la extensión de las actividades externas. Se incluyen 2 meses en un centro de atención primaria para el conocimiento de los servicios de salud en esa disciplina, y un mes en un centro comunitario u hospital del distrito para el aprendizaje de las especialidades.

Estudio de casos y lecciones aprendidas de algunas facultades de Medicina

Se dispone de ejemplos de métodos innovadores de enseñanza y evaluación que se han intentado en algunas facultades de Medicina del país. Se presenta para su discusión una breve descripción de 3 de estos ejemplos, así como las lecciones aprendidas del estudio de esos casos.

Caso 1: Centro de Medicina Comunitaria. AIIMS (All India Institute of Medical Sciences), Nueva Delhi^{2,3}

El Programa de Salud Urbana (*Urban Health Programme*) se lleva a cabo en Dakshinpuri, una colonia de reasentamiento al sur de Nueva Delhi, situada a 8 km del AIIMS, en donde 4 manzanas con una población de 20 000 habitantes han sido incorporadas al área de práctica de terreno del AIIMS.

La primera exposición de los estudiantes a la comunidad ocurre durante el cuarto y quinto semestre por medio del *Family Health Advisory Services*, un seguimiento longitudinal de familias en el área urbana de práctica

por un período de 9 meses, comprendido entre enero y septiembre. El objetivo de esta ejercitación es el estudio de la estructura familiar y de la salud de sus miembros, con seguimiento de la familia en el período estipulado, con referencia específica a las comorbilidades agudas y crónicas. Se asigna a cada estudiante 3 familias para el seguimiento, con visitas semanales que se efectúan cada lunes por la tarde entre las 14:00 y las 17:00 horas. Otros programas urbanos incluyen la ejercitación epidemiológica de terreno, la educación para la salud, el asesoramiento sexual y conyugal y el estudio clínico y psicosocial de casos.

Programa rural. La práctica rural en terreno se conoce como *Comprehensive Rural Health Services Project* (CRHSP) y se localiza en Ballabgarh (Haryana), a unos 35 km de Nueva Delhi. Es un proyecto en el que colaboran el gobierno del Estado de Haryana y el AIIMS, en vigencia desde 1967. El CRHSP incluye un hospital de mediana complejidad con 50 camas, en donde se dispone de todos los servicios requeridos para un centro de salud comunitaria. El AIIMS ha incorporado 2 centros de atención primaria para las prácticas en terreno, que comprenden una población de cerca de 83 000 habitantes distribuidos en 28 localidades de Haryana.

Los estudiantes de la LMC son asignados al CRHSP de Ballabgarh como parte de su entrenamiento rural en Medicina Comunitaria, por un período de 6 semanas durante el séptimo trimestre. Se trata de una etapa de residencia fija, en la cual los estudiantes deben permanecer en el recinto universitario durante el período completo.

Orientación de los alumnos de pregrado a la Salud Comunitaria (OUCH). Este ejercicio se conceptualiza con todos los principios de salud pública que deben brindarse a un estudiante de pregrado. En este sentido, debe estudiarse cualquier problema dado de salud pública a nivel de la comunidad por medio de un abordaje holístico de la salud, con planificación y ejecución de un programa de intervención para su enfoque.

Se solicita al estudiante de pregrado la planificación de un estudio en una amplia área de su interés, que debe involucrar un problema de salud relevante a nivel de la aldea que resulte de importancia para la salud pública. Debe concluir con un tema simple y amplio entre las varias temáticas discutidas, por ejemplo, salud infantil y repro-

Tabla 3. Distribución de calificaciones en el examen final (evaluación acumulativa).

		Calificaciones	Total
Teoría	1ra ponencia	60	120
	2da ponencia	60	
Práctica	Oral	10	40
	Evaluación práctica / proyecto	30	
Evaluación interna	Teoría	20	40
	Práctica	20	
Total			200

ductiva, nutrición, sistema de salud, etc. Los pasos que se siguen son: identificación de un problema de salud; elaboración de un marco conceptual; reconocimiento de los varios interesados; obtención de los datos por medio de métodos cualitativos como las entrevistas con preguntas de final abierto y los grupos de discusión; análisis e interpretación de los datos; realización de un diagnóstico exhaustivo con el uso del marco conceptual; identificación de todas las intervenciones posibles con implementación de una o más de ellas.

Evaluación. La OUCH se evalúa sobre la base de una presentación final y de la intervención realizada. El trabajo en equipo también se considera un criterio de evaluación. También se efectúan clases integradas con departamentos paraclínicos (como el de Farmacología) y clínicos (Endocrinología, Cardiología).

Caso 2: División de Medicina Comunitaria, Instituto Mahatma Gandhi de Ciencias Médicas, Wardha, Maharashtra⁴

El instituto incluye una aldea para cada grupo de estudiantes de medicina. Todas las familias se distribuyen entre los estudiantes, cada uno de los cuales se hace responsable de 3 o 4 grupos familiares, que son adoptados por un alumno en particular.

Inicialmente, se organiza durante 15 días un Campamento de Servicio Social donde todos los estudiantes visitan a diario a las familias asignadas. Concluida esta etapa, durante los 4 años siguientes, los estudiantes visitan mensualmente a las familias durante un sábado. Se enseña a los alumnos en cada año ciertos temas como higiene personal, servicios sanitarios básicos, vivienda, inmunizaciones, alimentación, nutrición, crecimiento y desarrollo.

Durante el segundo año, los grupos de estudiantes llevan a cabo proyectos de optimización relacionados con los servicios sanitarios, el agua potable, la nutrición, la higiene personal, las inmunizaciones y otros aspectos relevantes. Con este objetivo, el Instituto ha elaborado trabajos conjuntos con la organización *Health Action by People of Thiruvananthapuram* (Kerala) y se efectúa un taller de 2 días sobre "Solución de Problemas para una Mejor Salud" (SPMS). En estos talleres se enseña a los alumnos a identificar y priorizar problemas, a elaborar opciones para su solución, a implementar la intervención y a presentar los resultados. Los estudiantes, en grupos de 3 a 6 miembros, identifican un problema en la aldea y elaboran un proyecto. Llevan a cabo ese plan, el cual generalmente es de intervención, y elevan un informe del proyecto hacia la etapa final de su tercer año en la facultad de Medicina.

En los años siguientes, los estudiantes realizan ejercicios vinculados con las enfermedades locales endémicas y su asociación con la superpoblación, los vectores, la higiene personal inapropiada, el uso de agua no potable y las condiciones sanitarias inadecuadas, además de elaborar materiales de educación para la salud acerca de medidas preventivas y de salud materno-infantil.

A lo largo de esos años, los trabajadores sociales del departamento también se desempeñan para lograr la mejoría global de la aldea por medio de la formación de distintos grupos en la comunidad, como los grupos de autoayuda, los de desarrollo para agricultores (*Kisan Vikas Manch*), entre otros.

Reorientación del Campamento de Educación Médica. Un año antes de la primera parte de su evaluación profesional final, los estudiantes organizan un trabajo de

campo que se extiende por alrededor de 15 días. Se explican el funcionamiento de un centro de atención primaria y el papel de sus integrantes. Los estudiantes diseñan y conducen una pequeña encuesta en la comunidad en un área rural para familiarizarse con la obtención y el análisis de los datos, así como con la elaboración de un informe escrito. Además, ganan experiencia en la investigación básica nacional en salud.

Caso 3. Community Health and Development (CHAD), Christian Medical College, Vellore, Tamil Nadu^{5,6}

La capacitación en Salud Comunitaria basada en la comunidad en el *Christian Medical College* (Vellore) ha sido implementada desde 1974. Para facilitar esta acción, se estableció el programa CHAD para brindar aportes de salud y desarrollo a una población de 100 000 habitantes. Más de 3 000 mujeres se han organizado para conformar un gran número de grupos de autoayuda. Existen 3 asignaciones durante los primeros 3 años de la educación de pregrado, sucedidas de una más durante el internado.

Programa de Orientación a la Comunidad (primer año). Los estudiantes adquieren experiencia de primera mano en una aldea durante 2 semanas. Aprenden a interactuar con las personas y a aprender de ellas. Algunos de los temas que se adquieren en este período son la comunicación, la evaluación del nivel socioeconómico y las prácticas agrícolas y tradicionales. Aprenden a obtener y analizar datos cuantitativos con el uso de métodos estadísticos simples.

Primer Programa de Salud Comunitaria (segundo año). Un año después, visitan la misma aldea y buscan información sobre los eventos ocurridos y llevan a cabo una encuesta de morbilidad. Los datos obtenidos se utilizan para el aprendizaje de epidemiología básica y estadística. Visitan varios servicios de salud y estudian el perfil de los pacientes. Durante esta asignación, se hace énfasis en la epidemiología, la planificación en salud, los sistemas de prestación de salud y los programas nacionales de salud.

Segundo Programa de Salud Comunitaria (tercer año). Durante esta asignación, los estudiantes se dividen en grupos de 6 miembros y cada conjunto asume un tema de investigación relacionado con alguna de las áreas de importancia para la salud pública. Preparan las herramientas para el estudio, investigan los datos de terreno y presentan sus hallazgos a toda la clase. El ejercicio completo tiene una modalidad de resolución de problemas y los estudiantes aprenden también a compartir la información con la comunidad.

Durante estos programas, los estudiantes deben conocer a la población de la aldea, aprender su estilo de vida, el patrón de trabajo, la economía rural, las creencias relacionadas con las enfermedades y las prácticas asociadas con distintos aspectos del cuidado de la salud, antropología social, etc. Además, se instruyen acerca de la planificación y ejecución de los estudios epidemiológicos. Los datos obtenidos se utilizan para la elaboración de conclusiones vinculadas con varios aspectos de la vida, el trabajo y las condiciones de salud de las zonas rurales de India.

Parámetros únicos de los 3 casos Programas basados especialmente en la comunidad

En los 3 casos de estudio descritos existe un importante componente de actividades realizadas en la comunidad.

Esto resulta posible debido a que en los 3 contextos se incorporaron, elaboraron y estimularon las prácticas de terreno. El departamento de Medicina Comunitaria controla la administración de las estructuras que funcionan en el área de las prácticas de terreno.

Enfoque multidisciplinario

En las 3 facultades se observa una colaboración activa entre el departamento de Medicina Comunitaria y otros organismos que no pertenecen al sistema de salud. Hay un equipo de trabajo con trabajadores sociales, grupos de autoayuda, líderes comunitarios, etc. Constituye el abordaje ideal para enfocar un problema de salud, dado que la mayoría de las soluciones para estos problemas se encuentran fuera del alcance de la ciencia médica.

Participación de la comunidad

En los 3 sitios existe una activa participación de la comunidad, cuya cooperación es crucial para la aceptación y facilitación de los procesos de aprendizaje de los estudiantes.

Provisión de estrategias de curación

La destreza clínica resulta importante para el estudiante, con el objetivo de ganar la confianza y la cooperación de la comunidad.

Asignación residencial para los estudiantes

Otro aspecto en común para todos los modelos es la residencia obligatoria de los estudiantes en las áreas rurales. Este hecho ofrece a los alumnos una sensación de realidad y experiencia directa sobre la vida y la comprensión de la comunidad rural, así como de las repercusiones de los factores socioculturales sobre la salud. Asimismo, permite cortar el cordón umbilical entre los estudiantes y los hospitales de alta complejidad.

Se destaca que en las 3 facultades se enseñan los métodos epidemiológicos mediante situaciones de la vida real, haciéndolos interesantes y significativos para los alumnos.

Evaluación crítica del sistema actual

Aunque el CMI ha establecido objetivos y normativas adecuadamente pensadas y bien diseñadas, su implementación deja mucho margen para mejorar.

No existe uniformidad en la metodología de enseñanza y entrenamiento de Medicina Comunitaria en el país. El CMI brinda sólo lineamientos generales sobre los contenidos y la distribución temporal. Se permite a cada institución en particular la planificación de su metodología de enseñanza de acuerdo con su capacidad y viabilidad.

En la actualidad, en la mayoría de las facultades de India, el aprendizaje se fundamenta más en el conocimiento que en las destrezas. No se brinda a los estudiantes una adecuada exposición a la realidad de la salud pública; por lo tanto, no logran conectar el conocimiento teórico con su aplicación práctica.

Se observa en muchas instituciones una ausencia de integración entre los diferentes departamentos. La promoción de la salud y otras estrategias de salud pública requieren un abordaje multidisciplinario. Sin embargo, a menudo se verifica que existe una falta de coordinación entre las diferentes especialidades dentro de la misma facultad de Medicina y también con sectores no vinculados con la salud.

En realidad, los alumnos aprenden destrezas prácticas durante el internado. No obstante, no hay sistema de evaluación al final del internado. Una evaluación duran-

te esta etapa aseguraría que los alumnos aprendan las destrezas básicas para desempeñarse como médicos de atención primaria.

Otra variable importante asociada con la escasa prioridad de la salud pública en las facultades de Medicina es la falta de percepción por parte de los estudiantes de su importancia en la carrera. El sistema de salud establece una alta prioridad en la superespecialización y no brinda real importancia a los médicos de atención primaria. En consecuencia, ni desde el punto de vista de los estudiantes ni desde la visión del sistema de salud existe una demanda de trabajadores en atención primaria, que se requieren para la disciplina de Medicina Comunitaria.

Uno de los mayores desafíos de la enseñanza eficaz de Medicina Comunitaria es la escasez de docentes en la universidad. Las razones para este hecho son, en primera instancia, que son pocas las facultades que ofrecen formación de posgrado en Salud Comunitaria. De las 299 facultades de Medicina en India, sólo 138 (46%) brindan formación de posgrado. En segundo término, las ofertas lucrativas de organizaciones privadas absorben al personal entrenado en salud pública, lo que provoca una mayor reducción del número de docentes talentosos y comprometidos.

El camino por delante

Es prioritario revisar el sistema completo de entrenamiento y enseñanza de Medicina Comunitaria en nuestro país. Deben redefinirse el papel y la responsabilidad del personal de salud pública ajeno al ámbito académico. El personal entrenado en salud pública necesita ubicarse en posiciones importantes para decidir políticas y establecer liderazgos.

Por lo tanto, existe una necesidad urgente de investigar los contenidos, los métodos de enseñanza y las modalidades de evaluación para poder efectuar los cambios necesarios que se sugieren aquí:

Contenidos

Se deben incorporar áreas más relevantes, como las ciencias sociales y las disciplinas relacionadas

- Destrezas de comunicación
- Conocimiento de administración
- Psicología
- Ciencias políticas, antropología y sociología
- Ciencias económicas
- Ética y derechos humanos

Métodos de enseñanza

Los métodos de enseñanza deberían enfocarse más en el desarrollo de destrezas y menos en el conocimiento teórico. Debe estimularse el aprendizaje basado en problemas.

Los estudiantes deberían exponerse a situaciones de la vida real, como el control de los brotes de enfermedades, los proyectos de sanidad y provisión de agua, el enfoque de situaciones de desastre, entre otras.

La enseñanza basada en la comunidad debería enfatizarse de manera acentuada. Esto incluirá no sólo la exposición a las prácticas de terreno, sino también a otras disciplinas relacionadas.

Se brindará prioridad a la estandarización de los métodos de enseñanza. Esto puede lograrse por medio de módulos estandarizados y guías de enseñanza que pueden circular entre las facultades de Medicina, para que todos los estudiantes puedan recibir la misma clase de educación. Se estimularán los nuevos métodos como el aprendizaje electrónico.

Se incrementará el número de plazas en el posgrado en esta disciplina para afrontar el déficit de docentes.

Se estimularán los programas de desarrollo de las facultades. Es esencial permitir a la facultad contar con un interés sostenido en la materia y también permanecer al tanto de los últimos avances en el terreno de la salud pública.

Se fomentarán los programas de intercambio, dentro del país y fuera de él, para que los estudiantes obtengan una mayor exposición a una variedad de situaciones.

Se necesita actualizar la infraestructura de los Departamentos de Medicina Comunitaria en todo el país.

Evaluación

“La evaluación conduce la enseñanza”; en consecuencia, resulta esencial la planificación de la evaluación para involucrar los aspectos importantes en la materia de un modo interesante y sin provocar estrés entre los estudiantes.

La evaluación subjetiva debería ser reemplazada por

métodos más objetivos como las preguntas de opción múltiple, los exámenes prácticos estructurados con objetivos, las evaluaciones de 360 grados, etcétera.

Conclusión

En resumen, al considerar que la salud pública es una disciplina importante no sólo en el aspecto clínico sino en áreas no clínicas y no médicas, existe la necesidad de una revisión introspectiva del plan de estudios existente para la formación de pregrado en esta importante materia.

Se necesita dirigir una estandarización de la enseñanza en Medicina Comunitaria en términos del contenido y de la metodología de enseñanza. Los programas de desarrollo de las facultades deberían darle importancia. En ausencia de facultades dedicadas y con apropiado entrenamiento, todos los esfuerzos para modernizar el plan de estudio y la metodología de enseñanza serán en vano. Finalmente, existe una necesidad definitiva de pasar de un modelo de conocimientos a un modelo de destrezas que resulte más real, significativo y estimulante para los estudiantes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Medical Council of India, Regulations on Graduate Medical Education, 1997. http://mciindia.org/know/rules/rules_mbbs.htm. [Accessed on 16th July 2010]
2. Nongkynrih B, Anand K, Kusuma YS, Rai Sanjay K, Misra P, Goswami K. Linking Undergraduate Medical Education to Primary Health Care. Indian Journal

of Public Health 52(1):28-32, 2008.

3. Goswami K, Anand K, Lobo J, Kapoor SK. Community based education in rural areas by the All India Institute of Medical Sciences. Education for Health 11(3):327-335, 1998.

4. Community based medical education. Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences. Available at <http://www.mgims.ac.in/community/communi->

tyeducation/index.jsp [Accessed on 28th December 2009]

5. Muliylil JP. Undergraduate training in Community Medicine. Workshop on review of undergraduate medical education. WHO SEARO. 27th-28th August 2009.

6. Innovations in Medical Education-The CMC Vellore Experience. Health Administrator XVII(1):96-97.

Proponen nuevas recomendaciones para la reanimación cardiopulmonar pediátrica

New developments in pediatric cardiopulmonary resuscitation



Jorge Diego Agrimbau Vázquez
Médico Pediatra Asistente de Guardia, Área de Emergencias,
Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan,
Buenos Aires, Argentina

Elizabeth Yamila Sapia, Médica Pediatra, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina
Cristina Sandra Agrimbau Vázquez, Médica Pediatra, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina

Abstract

We present new developments in pediatric cardiopulmonary resuscitation (ILCOR 2010). In this article, a universal, simple and applicable new sequence for cardiopulmonary resuscitation (CPR) is suggested. The new proposed sequence order for adults, infants and children is CAB. Determining the presence of pulse is of lesser importance in infants and children, if not achieved within 10 seconds. Lay rescuers performing basic CPR, but unable or unwilling to provide ventilations, should be encouraged to perform compressions only. Rescuers should compress at least one third of the anterior-posterior chest diameter to achieve effective chest compression. This distance corresponds to approximately 4 cm in most infants and 5 cm in most children. Early consideration of the intraosseous route is emphasized whenever venous access is not readily attainable. Available data supports the effectiveness and safety of the cuffed endotracheal tube in infants and young children. The formula is updated for appropriately sized cuffed tubes. However, the safety and utility of Sellick maneuver during emergency intubation is considered less relevant. In cases of pulseless ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, defibrillation is indicated with a dose of initial energy ranging from 2 to 4 J/kg. The addition of a trained medical emergency team for managing CPR is suggested. Young victims of sudden, unexpected cardiac arrest should have a complete autopsy to detect possible genetic causes that indicate the need to perform a family study.

Key words: cardiopulmonary resuscitation, basic life support, advanced life support, pediatrics, cardiopulmonary arrest



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

Introducción

El *International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)* publicó recientemente (octubre de 2010) las nuevas recomendaciones sobre reanimación cardiopulmonar (RCP).¹ Este comité internacional de enlace sobre Reanimación fue fundado en 1992 y está integrado por miembros de la *American Heart Association (AHA)*, el Consejo Europeo de Reanimación (ERC), el Consejo de Reanimación de África del Sur (RCSA), la Fundación Interamericana del Corazón

Resumen

Se destacan las novedades en reanimación cardiopulmonar (RCP) pediátrica del ILCOR 2010. Se sugiere una nueva secuencia universal, sencilla, aplicable al paro cardiorrespiratorio en adultos, niños y lactantes, con un nuevo orden: C-A-B. Se resta importancia a la determinación de la presencia del pulso en lactantes o niños, si no se logra dentro de los 10 segundos. Los reanimadores legos dispuestos a realizar RCP básica que no pueden o no quieren proporcionar ventilación deberían realizar compresiones solamente. La efectividad de la compresión torácica se logra con una profundidad de compresión de al menos un tercio del diámetro anteroposterior del tórax o 4 cm en lactantes y 5 cm en niños. Se insiste en el uso temprano de la vía intraósea en caso de presentar dificultades para acceder a la vía intravenosa. Los datos refuerzan la eficacia y seguridad de los tubos endotraqueales con manguito en lactantes y niños pequeños. Se actualiza la fórmula del tamaño adecuado del tubo con manguito. Se relativiza la seguridad y utilidad de la maniobra de Sellick durante la intubación de emergencia. En los casos de shock por taquicardia ventricular sin pulso o fibrilación ventricular se indica desfibrilación con una dosis de energía inicial de 2 a 4 J/kg. Se sugiere la incorporación de un equipo de emergencias médicas especializado en el manejo de RCP. Se propone realizar autopsia a los jóvenes que fallecieron por muerte súbita para detectar posibles causas genéticas que indiquen la necesidad de estudiar a sus familiares.

Palabras clave: reanimación cardiopulmonar, reanimación cardiopulmonar básica, reanimación cardiopulmonar avanzada, pediatría, paro cardiorrespiratorio

(FIC) y el Consejo de Reanimación de Asia (ACD), entre otras instituciones reconocidas internacionalmente. Su objetivo es reevaluar periódicamente los conocimientos científicos relacionados con la RCP y la asistencia de emergencias cardiovasculares, brindando recomendaciones terapéuticas con distintos grados de evidencia científica.

Las recomendaciones del ILCOR se adaptarán en cada país según sus circunstancias, características y recursos propios, luego de ser evaluadas por las entidades y sociedades científicas nacionales más reconocidas, reformulando así las nuevas directrices. En nuestro país, el Consejo Argentino de Resucitación (CAR) da la aprobación final. Por lo tanto, estas recomendaciones aún no forman parte de un consenso definido en nuestro medio.

Recepción: 08/02/2011 Aprobación: 18/05/2011

Primera edición, www.sicisalud.com: 10/06/2011

Enviar correspondencia a: Jorge Diego Agrimbau Vázquez, Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina
jdav98@yahoo.com

El objetivo de este trabajo es destacar las novedades en la RCP pediátrica del ILCOR 2010,² respecto de las recomendaciones anteriores realizadas en 2005 (2005 ILCOR *International Consensus on CPR and ECC Science with treatment recommendations*).

Se seleccionaron y revisaron los siguientes temas de mayor relevancia: evaluación inicial del paciente, vía aérea y ventilación, circulación, accesos vasculares, administración de fármacos, tratamiento de arritmias y situaciones especiales.

Es necesario destacar que las normativas de RCP para neonatos (menores de un mes de vida) no serán consideradas en este artículo.

RCP básica

El nuevo concepto de RCP básica compatibiliza los criterios de atención pediátricos con los de adultos unificando las acciones frente a un paciente con paro cardiorrespiratorio.³ El ILCOR 2010 propone una nueva secuencia universal, sencilla, aplicable a víctimas que presenten paro cardiorrespiratorio, ya sean adultos, niños o lactantes (excepto neonatos y algunas situaciones particulares).

La nueva recomendación ya no se basa en el clásico "A-B-C", sino que modifica el orden de los pilares fundamentales de la reanimación en: "C-A-B" (del inglés: *circulation-airway-breath*; circulación, vía aérea y ventilación).⁴

El reanimador deberá iniciar las maniobras de RCP comenzando con las compresiones torácicas, cuando la víctima no responda a estímulos, no respire o respire de forma ineficaz, no tenga signos de vida o el pulso no sea palpable dentro de los 10 segundos. A diferencia del posicionamiento de la vía aérea y las dos ventilaciones iniciales que se realizaban en la secuencia clásica del ABC, la palpación o no del pulso ya no se considera como único dato confiable de paro cardíaco.

Se recomienda una frecuencia de compresión-ventilación de 30:2 cuando hay un único reanimador y de 15:2 cuando sean dos reanimadores profesionales (no legos).⁵

Los reanimadores deben realizar RCP convencional (compresión y ventilación) en el paro cardíaco intrahospitalario y extrahospitalario, ya que brindan mejor pronóstico a niños y lactantes. Ante la situación en que los reanimadores legos no puedan realizar ventilaciones, deberán administrar únicamente compresiones torácicas.⁶

Una vez realizadas las 30 o 15 compresiones (según el caso), se debe continuar con la vía aérea y la ventilación, con una demora no mayor de 1 segundo por ventilación con la técnica boca-boca o boca-nariz.

RCP avanzada

La causa más frecuente de paro cardiorrespiratorio en pediatría es la asfixia (a diferencia de los adultos, en quienes la causa más frecuente es la cardíaca primaria).⁷ La asfixia produce hipoxemia, hipercapnia y acidosis que progresan a la bradicardia e hipotensión, culminando con el paro cardíaco. Por lo tanto, la apertura y mantenimiento de la vía aérea permeable y la ventilación son considerados aspectos fundamentales de la RCP pediátrica. Otras causas menos frecuentes de paro cardíaco en niños son la fibrilación ventricular (FV) y la taquicardia ventricular (TV) sin pulso, que puede hallarse como ritmo inicial en un 5% a 15% de los paros cardíacos intrahospitalarios y extrahospitalarios. La incidencia de estos ritmos aumenta con la edad.

A continuación detallaremos algunos aspectos que merecen destacarse:

Ventilación con bolsa y máscara frente a ventilación con tubo endotraqueal

No hay cambios respecto del ILCOR 2005 en las recomendaciones para niños que requieren ventilación con presión positiva durante el traslado por períodos cortos fuera del ámbito hospitalario.

Se mantiene el concepto de que los tubos endotraqueales (TET), con manguito y sin él, son aceptables para la intubación de emergencia. Debe tenerse en cuenta que si se utiliza TET con manguito, la presión no debe ser excesiva.

Respecto del tamaño del TET se introdujeron los siguientes cambios. Para los lactantes menores de 1 año con peso superior a 3.5 kg corresponde utilizar un TET con manguito de diámetro mayor de 3.0 mm; en niños de 1 a 2 años, el diámetro será de 3.5 mm, y en niños mayores de 2 años, el cálculo del diámetro del TET con manguito se realizará según la siguiente fórmula (edad en años/4) + 3.5. En caso de ser dificultosa la intubación se utilizará un TET con un diámetro de 0.5 mm menos.

No hay datos que aseguren que el uso rutinario de la presión cricoidea durante la intubación (maniobra de Se-lik) pueda prevenir la aspiración bronquial y, a su vez, podría hacer la intubación más dificultosa. Por ello esta maniobra debe interrumpirse si dificulta la ventilación o la técnica de intubación.

Para la confirmación de la posición del TET se sostiene, al igual que en recomendaciones anteriores, que el mejor método (más sensible y más específico) es la detección de CO₂ espirado. Para este fin, se recomienda que todo establecimiento preparado para recibir emergencias disponga de detector colorímetro o capnografía, ya que es beneficioso el control continuo o frecuente de CO₂ exhalado. También puede ser útil durante la RCP para ayudar a evaluar y optimizar la calidad de las compresiones torácicas.

En los niños con peso superior a 20 kg se puede determinar la posición del TET por medio de un dispositivo de detección esofágico; con la advertencia de que en lactantes y niños pueden detectarse niveles de CO₂ por debajo de los límites para los dispositivos colorimétricos.

Se mantiene la recomendación de evitar la hiperventilación en niños y lactantes durante la reanimación, ya que impide el retorno venoso y disminuye el volumen cardíaco. Se sugiere mantener la ventilación por debajo de la frecuencia respiratoria promedio para la edad (ventilación minuto). Aun no hay suficiente información para determinar el volumen y frecuencia respiratorios ideales.

Todavía no hay evidencia clara para recomendar una determinada concentración de O₂ inspirado para la ventilación durante la RCP. Si se restablece la circulación es recomendable regular la FIO₂ para evitar la hiperoxemia.

Compresiones torácicas

Se puede utilizar la técnica de una o dos manos en los niños. En lactantes, no hay suficiente información si la técnica de compresión de tórax circunferencial con los dos pulgares rodeando el tórax favorece la compresión y genera mejor pronóstico.

Las compresiones deben ser fuertes, con suficiente profundidad para deprimir el tórax en al menos un tercio del diámetro anteroposterior o aproximadamente 4 cm en lactantes y 5 cm en niños. La profundidad de la compresión es una causa frecuente de error en la reanimación, incluso por reanimadores profesionales.

Las compresiones deben ser rápidas, manteniendo una frecuencia de al menos 100 por minuto. Si el paciente se encuentra intubado, las compresiones no deben interrumpirse por las ventilaciones. Una buena calidad de RCP, y

sobre todo de compresiones, es esencial para asegurar el flujo sanguíneo a los órganos vitales. Para ello, es necesaria una adecuada frecuencia de compresión-ventilación, con liberación completa del tórax para permitir que vuelva a su posición inicial y minimizar las interrupciones en las compresiones torácicas. Se deberán realizar de 8 a 10 ventilaciones por minuto.

Accesos vasculares y administración de fármacos en el paro cardiorrespiratorio

Las vías intravenosa e intraósea son las preferidas. Se desestima la vía endotraqueal para la administración de fármacos, aunque si es necesario se puede administrar adrenalina a 0.1 mg/kg (contraindicada en neonatos). Las nuevas recomendaciones insisten en el uso temprano de la vía intraósea en caso de tener dificultades en acceder a la vía intravenosa, dado que se considera que el riesgo de complicaciones es mínimo cuando el procedimiento se realiza por personal entrenado.

Básicamente no hay novedades sobre la medicación en el paro cardiorrespiratorio respecto de las recomendaciones de 2005.

Para calcular la dosis inicial de fármacos de reanimación se debe considerar el peso corporal. En caso de obesidad, se utilizará el percentilo 50 de peso que corresponda a la talla, para prevenir dosis tóxicas. El cálculo de las dosis siguientes dependerá de la respuesta clínica.

La dosis apropiada de adrenalina es 0.01 mg/kg (IV) para la primera dosis y también para las dosis siguientes. A diferencia de las normas de 2005, no se recomiendan dosis altas de adrenalina de rutina. La dosis máxima es de 1 mg por dosis.

La adrenalina debe ser utilizada en los lactantes y niños con bradicardia y mala perfusión periférica que no responden a la ventilación y oxigenación. También se mantiene la recomendación de administrar primero atropina en los casos de bradicardia secundaria a presunto aumento del tono vagal o por toxicidad de fármacos colinérgicos.

No se recomienda el uso rutinario de bicarbonato en el manejo del paro cardiorrespiratorio en niños.

El tratamiento con calcio tiene indicaciones precisas: hipocalcemia documentada, sobredosis de bloqueantes de canales cálcicos, hipermagnesemia o hiperpotasemia.

En la reanimación inicial del *shock*, se recomienda la infusión de líquidos cristaloides isotónicos frente a los coloides. Sólo se considera administrar dosis antiestrés de corticoides en caso de niños con *shock séptico* que no responden a fluidos y que requieren apoyo de inotrópicos.⁸

No hay pruebas para recomendar el uso de vasopresina o sus análogos de acción prolongada, como la terlipresina.

Tratamiento de arritmias

Se recomienda para los niños con FV/TV sin pulso dentro o fuera del hospital iniciar con única descarga seguida de las compresiones torácicas.

La dosis de energía inicial⁹ para la desfibrilación en pediatría es de 2 a 4 J/kg, dosis posteriores más altas son seguras y efectivas. Para los choques siguientes, se recomienda aplicar 4 J/kg.

El tratamiento de primera línea para la TV inestable es el uso sincronizado de cardioversión eléctrica, y en caso de utilizar tratamiento farmacológico en la TV con hipotensión o signos de mala perfusión es una opción razonable indicar amiodarona en infusión lenta con control hemodinámico. La amiodarona está indicada en los lactantes y niños con *shock refractario* o FV/TV sin pulso

recurrente o refractaria; si no se encuentra disponible se puede utilizar lidocaína.

El desfibrilador manual debe utilizarse para el tratamiento extrahospitalario de la FV y la TV sin pulso en lactantes. Ante su ausencia o demora se utilizará el desfibrilador que esté disponible; en orden de preferencia: desfibrilador manual, desfibrilador externo automático con dosis adecuada a niños, desfibrilador externo automático sin dosis adecuada a niños. Si se realiza con un desfibrilador bifásico, se pueden utilizar dosis superiores a 4 J/kg. El desfibrilador externo automático demostró ser sensible y específico para detectar los ritmos desfibrilables en niños.

La adenosina es el fármaco de elección para el tratamiento de la taquicardia supraventricular con pulso palpable en lactantes y niños. El verapamilo es el fármaco de segunda elección en niños mayores. En la taquicardia supraventricular refractaria debe valorarse el uso procainamida o amiodarona en infusión lenta con monitoreo.

Cuidados posreanimación

La inducción de hipotermia (32°C a 34°C) podría beneficiar a los adolescentes que persisten en estado de coma luego de la reanimación cardiopulmonar.

La presunción diagnóstica de disfunción miocárdica posterior a la RCP en lactantes y niños puede ser tratada con fármacos vasopresores. Se debe seleccionar y ascender gradualmente para limitar los efectos adversos y lograr la reperfusión de los órganos.

Se requiere un control glucémico para evitar hipoglucemia así como la hiperglucemia prolongada luego del paro cardíaco.

Situaciones especiales

La circulación extracorpórea puede ser útil en los lactantes y niños en paro cardiorrespiratorio con enfermedad cardíaca de base y posibilidad de trasplante cardíaco. Debería iniciarse rápidamente en un ambiente controlado y supervisado.

Se puede realizar toracotomía de urgencia en pacientes que sufrieron traumatismo penetrante con signos de vida en el momento de la asistencia. Esta conducta se justifica por la alta mortalidad de estos eventos.

Se sugiere realizar autopsia a los jóvenes que sufrieron un paro cardíaco inesperado, con el fin de detectar alteraciones de los canales iónicos que podrían también afectar a sus familiares.¹⁰ Estos podrían beneficiarse al acudir a una consulta especializada.

La presencia de un equipo de emergencias médicas o de respuesta rápida es efectiva en la prevención del paro respiratorio y cardíaco en determinados pacientes pediátricos hospitalizados fuera del ambiente de cuidados intensivos. Este equipo está constituido por profesionales médicos entrenados que acuden frente a un llamado de emergencia.

La presencia familiar durante la RCP puede ser beneficiosa para el proceso de duelo. Debe considerarse la posibilidad del potencial impacto negativo sobre el rendimiento de la RCP si interfiere con el esfuerzo del equipo médico en la reanimación.

Conclusiones

Los conceptos más destacados de las nuevas recomendaciones avaladas por información científica sobre la RCP pediátrica son:

Se sugiere una nueva secuencia universal, sencilla, aplicable al paro cardiorrespiratorio en adultos, niños y lac-

tantes (excepto neonatos y algunas situaciones particulares) con un nuevo orden: "C-A-B".

La mayoría de las situaciones de paro cardíaco en niños son secundarias a asfixia. Por ello, los profesionales de la salud deben asegurar una adecuada ventilación en pediatría durante la reanimación.

Se resta importancia a la determinación de la presencia del pulso en lactantes o niños si no se logra dentro de los 10 segundos.

Los reanimadores legos dispuestos a realizar RCP básica que no pueden o no quieren proporcionar ventilación deberían realizar compresiones solamente.

La efectividad de la compresión torácica se logra con una profundidad de compresión de al menos un tercio del diámetro anteroposterior del tórax o por lo menos 4 cm en lactantes y 5 cm en niños, realizadas sobre una superficie dura y firme, con una frecuencia de compresiones de al menos 100 por minuto.

Se insiste en el uso temprano de la vía intraósea en caso de presentarse dificultades en acceder a la vía intravenosa.

Los datos refuerzan la eficacia y seguridad de los TET con manguito en lactantes y niños pequeños. Se actualizó la fórmula del tamaño adecuado del tubo con manguito.

Se relativiza la seguridad y utilidad de la maniobra de Sellik durante la intubación de emergencia.

No se modifica la recomendación sobre evitar la hiperventilación y se sugiere mantener la ventilación por debajo de la frecuencia respiratoria promedio para la edad.

Una vez que se restablece la circulación espontánea, debe ajustarse la FIO_2 para limitar el riesgo de hiperoxemia.

Se recomienda el control por capnografía para confirmar la posición correcta del tubo traqueal. También puede ser útil durante la RCP para evaluar y optimizar la calidad de las compresiones torácicas.

En los casos de *shock* por TV sin pulso o FV se indica desfibrilación con una dosis de energía inicial de 2 a 4 J/kg.

La incorporación de un equipo de emergencias médicas especializado en el manejo de RCP disminuyó las tasas de paro cardíaco y respiratorio y también la tasa de mortalidad intrahospitalaria en la internación pediátrica.

Se sugiere realizar autopsia a los jóvenes que fallecieron por muerte súbita para detectar su etiología, ya que podría haber causas genéticas que indiquen la necesidad de estudiar a sus familiares.

Consideraciones

Es importante mantener orden y rapidez en el proceder durante la emergencia. La RCP consiste en un conjunto de pautas estandarizadas de desarrollo secuencial. Este orden brinda seguridad y efectividad aunque en la práctica las maniobras se realizan en forma simultánea.

La nueva secuencia "C-A-B" permite optimizar y simplificar la enseñanza de RCP básica, promover la retención de habilidades y evitar las interrupciones en el momento de realizar las compresiones torácicas.

El "C-A-B" simplifica el entrenamiento con el objetivo de que más víctimas de paro cardíaco súbito puedan recibir RCP por reanimadores legos. En teoría, el inicio de la RCP con compresiones tan sólo demoraría 18 segundos en brindar las ventilaciones por un único reanimador y en el caso de dos reanimadores, menos tiempo.

Para optimizar los resultados durante la emergencia, se deben tener previstos algunos aspectos:

Disponer del equipamiento médico completo y en correctas condiciones para ser utilizado sin demora en caso de paro cardiorrespiratorio. Con tal fin, se debería asignar

un pediatra y una enfermera que verifiquen este aspecto al comenzar cada guardia en los servicios de emergencia.

Actualización profesional continua, dirigida al equipo pediátrico, con participación del departamento de enfermería pediátrica. Sería útil implementar regularmente cursos teórico-prácticos breves para realizar entrenamiento de destrezas y habilidades en RCP (por ejemplo, práctica de colocación de vías intraóseas) y fomentar la prevención del paro cardiorrespiratorio y su detección temprana.

Equipo médico pediátrico entrenado específicamente en RCP, sabiendo que su presencia disminuye la mortalidad en la reanimación; sería beneficiosa la formación de un equipo entrenado por el mismo plantel de médicos de guardia que se active y acuda en forma rápida frente al llamado de un paciente crítico. El equipo podría estar formado por los pediatras más entrenados en el caso de los hospitales pediátricos; en los hospitales generales, por el anestesiólogo, terapeuta y emergentólogo de adultos junto con el pediatra (el neonatólogo si corresponde por la edad).

En cada institución, el servicio de guardia de pediatría debería plantear el uso de capnógrafo, evaluando costo-beneficios de acuerdo con sus recursos.

Cabe destacar la importancia que tiene a largo plazo el registro de datos¹¹ en forma sistematizada y completa (en planillas impresas) para posteriormente someterlos a evaluación y así obtener información basada en la actividad médica diaria. Esta recolección de datos sería útil en la investigación.

Vale aclarar que los hechos y las acciones terapéuticas realizadas durante la RCP deben registrarse con la mayor exactitud, dadas las consecuencias médico-legales que implican.

No es habitual en la práctica médica la presencia familiar en la RCP del paciente. A partir de la información actual, se podría incorporar la presencia de los padres acompañados por un médico que no participe directamente en la RCP, que sea el único referente informativo y que contenga a los padres, intentando mantener cierta distancia física del lugar de la reanimación. La intención es establecer un ambiente de comunicación respetando la privacidad y confidencialidad, brindando información clara y precisa con el tiempo necesario.

Otro aspecto a destacar es la necesidad de realizar autopsia a los jóvenes que sufrieron un paro cardíaco inesperado. El objetivo es detectar la causa que predispuso a la arritmia fatal. Se debe considerar la preservación adecuada de los tejidos para realizar estudios genéticos que podrían revelar alteraciones en los canales iónicos.¹² Varias miocardiopatías pueden manifestarse como muerte súbita y tienen una base genética, con lo que la autopsia completa con estudios histopatológicos y químico-toxicológicos, junto a los antecedentes, la sintomatología prodrómica y las circunstancias de la muerte pueden ser la única posibilidad de que la familia reciba una atención y asesoramiento adecuados. Asimismo, se informará a los familiares de las causas del fallecimiento y, en caso de detectar enfermedades hereditarias, derivarlos a un centro cardiológico especializado. Aunque los estudios genéticos en las miocardiopatías están en constante progreso, en la actualidad todavía hay importantes limitaciones para su uso protocolizado en la práctica médica. No obstante, sería deseable que en un futuro cercano se incluyeran estudios genéticos en el protocolo de autopsia.

Se debe concientizar a la sociedad sobre la importancia de conocer las maniobras de RCP. Instalar la necesidad de divulgar y difundir la RCP para todos entre la gente, incluyendo a los niños. Incorporar la enseñanza de prime-

ros auxilios con clases prácticas y simulación en colegios primarios y secundarios. Solicitar la colaboración de los medios de comunicación para favorecer esta postura, a fin de transmitir a la comunidad que la RCP básica debería ser un esfuerzo de la comunidad que incluye cuatro ítems: prevención, reanimación cardiopulmonar rápida, arribo rápido del sistema de emergencias y acceso a una rápida reanimación avanzada.

Se debe tratar de brindar un marco legal, que actualmente no existe en nuestro país, que favorezca

las medidas anteriormente sugeridas. Es necesario un esfuerzo mancomunado de las autoridades de salud y políticas, como también una sociedad con conciencia social.

Las recomendaciones basadas en la información científica comentadas en este trabajo deberían ser consideradas por las sociedades científicas de nuestro país para determinar cuáles son las apropiadas para nuestro medio y eventualmente ser introducidas en un nuevo consenso nacional.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siic.salud.com

El autor Jorge Diego Agrimbau Vázquez 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.

Bibliografía

1. Kleinman ME, De Caen AR, Chameides L y col.; On behalf of the Pediatric Basic and Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 10: pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 122(Suppl.2): S466-S515, 2010.

2. De Caen AR, Kleinman ME, Chameides L y col.; On behalf of the Paediatric Basic and Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 10: Paediatric basic and advanced life support 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 81S: 213-259, 2010.

3. Kleinman ME, De Caen AR, Chameides L y col. On behalf of the Pediatric Basic and Advanced Life Support Chapter Collaborators. *Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2010 International Consensus*

on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics* 126(5):e1261-e1318, 2010.

4. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM y col. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Pediatrics* 126(5):e1361-99, 2010.

5. Comité Nacional de Terapia Intensiva. Programa de Emergencias y Reanimación Avanzada. Il Consenso de Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica 2006: 3ra parte. *Arch Argent Pediatr* 105(1):56-66, 2007.

6. Comité Nacional de Terapia Intensiva. Il Consenso de Reanimación Cardiopulmonar. *Pediátrica* 2006. 1ª parte. *Arch Argent Pediatr* 104(5):461-469, 2006.

7. Carrillo Alvarez A, Martínez Gutiérrez A, Salvat Germán F. Reconocimiento del niño con riesgo de parada cardiorrespiratoria. *An Pediatr (Barc)* 65(2):147-53, 2006.

8. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 37(2):666-88, 2009.

9. Meaney PA, Nadkarni VM, Atkins DL, Berg MD, Samson RA, Hazinski MF y col. Effect of defibrillation energy dose during in-hospital pediatric cardiac arrest. *Pediatrics* 127(1):e16-e23, 2011.

10. Morentin B, Suárez-Mier MP, Aguilera B, Bodegas AI. Mortalidad por enfermedades del miocardio en niños y jóvenes. Estudio observacional de base poblacional. *Rev Esp Cardiol* 59:238-46, 2006.

11. Tormo Calandina, C, Manrique Martínez I. Nuevas recomendaciones para el registro uniforme de datos en la reanimación cardiopulmonar avanzada. *Estilo Utstein pediátrico. An Pediatr (Barc)* 66(1):55-61, 2007.

12. Kenny D, Martin R. Drowning and sudden cardiac death. *Arch Dis Child* 96:5-8, 2011.

Factores predisponentes y evolución del neumomediastino espontáneo en niños y adolescentes

Spontaneous pneumomediastinum in children and adolescents: predisposing factors and evolution

(Especial para SIIC © Derechos reservados)

“El neumomediastino de niños y adolescentes suele constituir una afección benigna y autolimitada. Se reconoce al asma como principal factor de predisposición. Si se dispone de una historia clínica precisa y en ausencia de complicaciones, puede considerarse apropiado el tratamiento ambulatorio.”

Entrevista exclusiva a

Zen-Kong Dai

Associate Professor of Pediatrics, Director, Pediatric Intensive Care Unit Director, Division of Pediatric Allergy and Immunology, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwán

Kaohsiung, Taiwán (especial para SIIC)

SIIC: ¿Cuál es la presentación clínica y qué factores principales predisponen al neumomediastino espontáneo (NME)?

ZD: En los niños, los signos y síntomas más frecuentes son el enfisema subcutáneo, el dolor torácico y la tos.

Mientras que el tabaquismo es el principal factor predisponente para el NME en los adultos, en los niños este lugar es ocupado por el asma, sucedido por las infecciones de la vía aérea y las situaciones que remedan la maniobra de Valsalva. Curiosamente, el 26% de nuestros pacientes presentaron un NME idiopático, sin factores de predisposición.

¿Qué métodos diagnósticos se encuentran disponibles?

La herramienta de uso más habitual y la más útil es la radiografía de tórax. Sin dudas, la tomografía computarizada de tórax de alta resolución puede realizarse ante una elevada presunción de NME. Entre otros métodos complementarios se incluyen el esofagograma, para descartar la perforación esofágica, y la broncoscopia, para evaluar el árbol traqueobronquial. Debido a la elevada prevalencia de NME relacionado con el asma, recomendamos efectuar pruebas de función pulmonar en los sujetos con NME, con el fin de realizar el diagnóstico de asma. Los pacientes asmáticos deben recibir tratamiento para alcanzar un control adecuado y evitar la recurrencia del NME y otras complicaciones.

Por favor, describa la utilidad diagnóstica de la radiografía de tórax en estos enfermos

El NME presenta características típicas visibles en la radiografía de tórax que resultan útiles para el diagnós-

tico. Los principales signos radiológicos incluyen: líneas verticales radiolúcidas a lo largo del borde izquierdo de la silueta cardíaca y del arco aórtico; signo del diafragma continuo; signo de la V; signo del anillo alrededor de las arterias; signo de la vela en los lactantes; presencia de aire extrapleurar, y signos indirectos. La radiografía de tórax

constituye el método más conveniente, más corto y de fácil accesibilidad para el diagnóstico de NME.

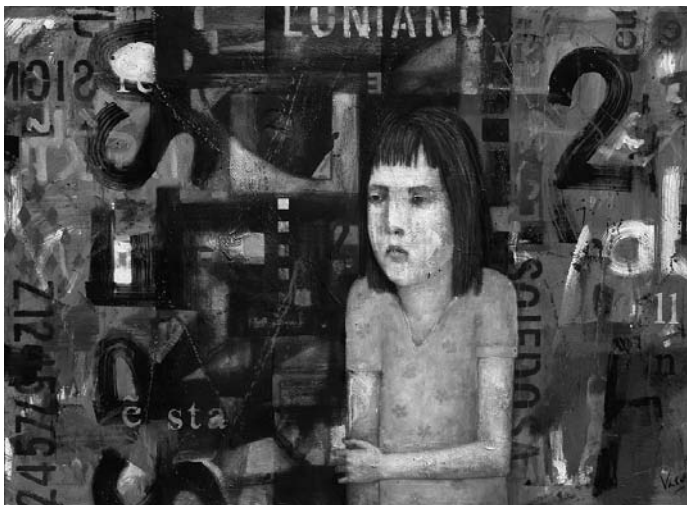
Mencione los índices de diagnóstico erróneo y de mortalidad en el grupo de estudio

La tasa de diagnóstico erróneo fue del 21% y no hubo fallecimientos. Sólo un paciente (4%) presentó como complicación neumotórax que requirió drenaje quirúrgico. En nuestro estudio,

solamente en 3 niños se auscultó el signo de frote de Hamman (13%), lo que constituye un índice mucho menor que el de otras publicaciones. Es posible que este signo haya sido subdiagnosticado por quienes efectuaron el examen físico, provocando diagnósticos erróneos.

¿Han identificado parámetros asociados con mayor gravedad clínica?

En este estudio, la duración de la internación se empleó como un parámetro de gravedad clínica. Hemos reconocido 3 factores relevantes asociados con mayor gravedad: asma, disnea/taquipnea y consulta de emergencia ($p < 0.05$). Por el contrario, la presentación con disfagia se relacionó con una tendencia a una hospitalización más breve ($p = 0.058$). En combinación con el estudio de Damore y Dayan (Clin Pediatr (Phila) 2001; 40:87-91), planteamos la hipótesis de que la presencia de síntomas cervicales en los pacientes con NME, como odinofagia,



dolor cervical o disfagia, podría asociarse con menor gravedad clínica. Esto podría atribuirse a las pequeñas fugas aéreas hacia el cuello que permiten la liberación del aire atrapado en el tórax, con una recuperación más rápida del NME.

Comente las principales alternativas terapéuticas del NME

El NME suele constituir una afección benigna y autolimitada. El tratamiento incluye el reposo en cama, la administración de oxígeno, el reaseguro y los analgésicos. Si el enfisema subcutáneo es acentuado, puede ser necesaria la evacuación mediante agujas subcutáneas.

¿Puede proponerse el tratamiento ambulatorio en ciertos pacientes?

Una vez establecido el diagnóstico, debe realizarse una historia clínica detallada, con control de los signos vita-

les y una evaluación para descartar la posibilidad de un desgarro esofágico. En los pacientes estables y sin complicaciones, es apropiado el tratamiento ambulatorio. Sin embargo, si no resulta posible elaborar una historia clínica precisa y el niño es de corta edad, se requiere una internación breve para observación.

¿Cuáles son las principales repercusiones para el pediatra general y para el equipo del servicio de emergencias?

Dada la elevada tasa de diagnóstico erróneo, se hace énfasis en la importancia del examen físico cuidadoso y la confección de la historia clínica en los pacientes pediátricos con dolor torácico. La radiografía de tórax es en general suficiente para el diagnóstico de NME. En los casos con una historia clínica precisa y en ausencia de complicaciones, puede considerarse apropiado el tratamiento ambulatorio.



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 30 de agosto de 2011, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

Describen las causas no orgánicas del dolor abdominal recurrente en niños



Gösta Alfvén
Institución: Karolinska University Hospital,
Huddinge, Suecia

El dolor abdominal recurrente de causa no orgánica es frecuente en los niños. La mayoría de ellos padecen de estrés negativo, que provoca el dolor. En este artículo se destaca la importancia de mantener una mentalidad abierta al momento de encarar la investigación de la etiología del dolor. Se presentan los criterios diagnósticos del dolor psicossomático. Se describen los síntomas físicos del estrés. Se indican las áreas importantes y los mecanismos del estrés en la mente y en el cuerpo. Se discuten dos estudios, uno publicado anteriormente y otro más reciente, acerca del tratamiento psicossomático. Los resultados son alentadores, por lo que se recomiendan más investigaciones.



Artículo completo: www.siicsalud.com/saludiciencia/183/451.htm
Extensión aproximada: 5 páginas

Comparación de programas de formación en investigación

Sanjay Chaturvedi
University College of Medical Sciences and GTB Hospital,
Nueva Delhi, India

La formación sistemática en investigación poblacional fue incorporada para los estudiantes universitarios en una Facultad de Medicina en India en 1993. Inicialmente, se pensó que el período de pasantía de 3 meses en medicina comunitaria durante el internado sería el más apropiado para esta experiencia educativa; de este modo se inició el Programa-1. Sobre la base de la información obtenida de los estudiantes, el programa de formación se adelantó a la fase paraclínica en 1999. El Programa-2 se integró dentro de los 10 meses de pasantía en medicina comunitaria. En este artículo se comparan las dos intervenciones educativas por medio del compromiso participativo de los estudiantes en las diferentes unidades de aprendizaje y sus observaciones sobre asuntos relacionados con la investigación.

Para la gran mayoría de los estudiantes en ambos programas, ésta fue su primera experiencia práctica en investigación poblacional. Alrededor de la mitad de los estudiantes manifestaron su disposición a conservar el interés en la investigación poblacional luego de terminar su pasantía en medicina comunitaria. Los motivos principales para la falta de voluntad al respecto fueron: la falta de contribución para la admisión en los cursos de posgrado, el bajo nivel de interés personal en la investigación poblacional, y la relativa falta de utilidad en las potenciales responsabilidades laborales. Los factores que más dificultaron el aprendizaje para los internos fueron la corta duración y la programación temporal inapropiada del curso, mientras que para los estudiantes paraclínicos fue que el programa no los incentivaba en términos de puntaje. Cuando se les solicitó que sugirieran el período más adecuado para realizar la formación en

investigación poblacional, casi la mitad eligió la fase paraclínica (48.9%). La fase preclínica fue seleccionada por un quinto de los estudiantes (19.7%). La fase clínica fue elegida por el 13.9%, y sólo el 10.7% prefirió la fase de internado.

El compromiso participativo fue mucho mayor entre los estudiantes paraclínicos en comparación con los internos en siete de las nueve unidades de enseñanza, con la excepción del aspecto de preparación y presentación de informes, en el cual los internos fueron superiores. A pesar de esto, una gran proporción de los estudiantes en ambos programas evaluaron su compromiso con la redacción o presentación de informes como poco satisfactorio o mínimo. La información recabada de los participantes en ambos programas destacó la necesidad de implementar reformas profundas al sistema actual de admisión a los cursos de posgrado, que obstaculiza la apropiada utilización del internado para el desarrollo de habilidades psicomotoras. Algunos de ellos ya se encuentran en proyecto.



Artículo completo: www.siicsalud.com/saludiciencia/183/452.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Enfermedad tipo influenza grave: estudio clínico de 120 días en una unidad de cuidados intensivos



Alfredo Julián Sánchez Padrón
Hospital Universitario Dr. Faustino Pérez,
Matanzas, Cuba

Introducción: Se revisaron los aspectos clínicos de la enfermedad tipo influenza grave en los primeros 120 días en una unidad de cuidados intensivos. *Objetivo:* Describir las principales características y complicaciones clínicas de pacientes con enfermedad tipo influenza grave que ingresaron en una unidad de cuidados intensivos en Matanzas. *Metodología:* Estudio prospectivo observacional de pacientes con enfermedad tipo influenza grave entre el 19 de agosto y el 16 de diciembre de 2009. Los datos demográficos, las condiciones comórbidas evolutivas, así como las complicaciones clínicas se informaron por medio de una encuesta. *Resultados:* Ingresaron 75 de 6 054 adultos (1.2%) en Matanzas con enfermedad tipo influenza grave. La mortalidad general en adultos a los 120 días fue del 21.3% y en la población obstétrica del 6.6%. Predominaron los pacientes jóvenes (57/76%) y del sexo femenino (50/87.7%). El embarazo y el puerperio fueron antecedentes frecuentes (44/58.6%). La disfunción orgánica no pulmonar no fue frecuente, excepto la del sistema cardiovascular (41.3%). La insuficiencia renal aguda, el síndrome de daño pulmonar/dificultad respiratoria aguda y el shock séptico tuvieron alta mortalidad. Los trastornos de la coagulación fueron infrecuentes. *Conclusiones:* La enfermedad tipo influenza grave fue una enfermedad de mujeres jóvenes en Matanzas. La asociación con complicaciones graves fue infrecuente pero de alta mortalidad.



Artículo completo: www.siicsalud.com/saludiciencia/183/453.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

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.

El equipo de salud también debe prestar atención a los cuidadores de enfermos terminales

Care of patients' families during final stages of cancer

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Alberto Alonso Babarro

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Máster en Cuidados Paliativos
Unidad de Cuidados Paliativos
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

La atención al paciente terminal no debe centrarse únicamente en el enfermo sino que comprende igualmente a su entorno más cercano, especialmente al cuidador principal. Así, en todas las definiciones de cuidados paliativos se considera a la familia como parte de los objetivos de tratamiento.¹⁻³ Además del papel crucial que juega la familia como cuidador del enfermo, es importante la influencia que su estado supone sobre el bienestar del paciente y la necesidad de atender el posterior proceso de duelo.

El domicilio como principal lugar de atención

Disponemos de abundante bibliografía que demuestra que la mayoría de los pacientes con enfermedades terminales quieren ser cuidados y fallecer en su domicilio.⁴⁻⁹ A pesar de este deseo explícito, sabemos que la mayoría termina muriendo en un hospital.^{4,5,10} Sin embargo, aun cuando el aumento del porcentaje de muertes en el hospital ha sido una tendencia constante en las últimas décadas, lo cierto es que los pacientes pasarán la mayor parte del tiempo de su enfermedad en su domicilio.

Los porcentajes de pacientes fallecidos en su domicilio o el porcentaje de tiempo de las últimas semanas de vida que el paciente ha pasado en su domicilio se han utilizado como un indicador sencillo de valoración de los programas de cuidados paliativos. A pesar de sus evidentes limitaciones pueden ser considerados como un instrumento adecuado para evaluar la repercusión de la puesta en marcha o desarrollo de los programas de cuidados paliativos,¹¹ para comparar diferentes tipos de asistencia al final de la vida¹² o, incluso, para valorar el ahorro conseguido con programas de apoyo domiciliario.¹³

La existencia de una red de apoyo social adecuada es determinante para la permanencia de los pacientes en su domicilio. Numerosos trabajos han estudiado los factores que influyen en la muerte de los pacientes oncológicos en su domicilio. En una revisión sistemática reciente se concluye que los factores ambientales son los más importantes y, entre ellos, la existencia y extensión del apoyo social y las preferencias del cuidador principal.¹⁴ Sabemos también que el apoyo familiar es el principal factor pronóstico del mantenimiento de las personas mayores en su comunidad de residencia. En pacientes con demencia ha sido demostrado específicamente que las características del cuidador (parentesco con el enfermo, edad, situación laboral, convivientes, existencia de sintomatología ansiosa

o depresiva y calidad de vida) son un predictor de internación mucho más importante que la gravedad o la sintomatología de la demencia.¹⁵

¿Quién cuida de los pacientes terminales?

Los estudios realizados en países anglosajones muestran que aproximadamente el 70% de los cuidadores principales son cónyuges de los pacientes, un 20% son hijos y el restante 10% son familiares de segundo grado o amigos.¹⁶ Un estudio realizado en España con pacientes oncológicos terminales demuestra que el cuidador principal es, en más del 80% de los casos, una mujer, generalmente esposa o hija del paciente y con una media de edad de algo más de 50 años.¹⁷ Nosotros analizamos el perfil del cuidador principal en 380 pacientes oncológicos terminales seguidos por un equipo de apoyo domiciliario (datos no publicados) y encontramos que la edad promedio es de 54.32 ± 14.34 años; el 88% es la pareja o un hijo o hija del paciente; 82.2% son mujeres; el 53.6% no trabaja fuera de casa y sólo el 20.8% tiene estudios superiores. Más sorprendente es el hecho de que sólo el 27% de estos cuidadores recibe apoyo formal público o privado, aunque una media de 1.95 ± 1.2 familiar colabora con el cuidador principal. Este perfil es superponible casi exactamente al encontrado en otros trabajos realizados sobre cuidadores de pacientes con demencia,¹⁸ enfermedades neurodegenerativas¹⁹ o, en general, pacientes dependientes.^{20,21}

En la historia clínica correspondiente a un paciente terminal siempre deben constar algunos datos básicos referentes al entorno sociofamiliar. La identificación del cuidador principal es fundamental. Las características básicas que deben recogerse incluyen: edad, relación con el cuidador, convivencia o no con el paciente, situación laboral y repercusión del hecho de cuidar. Igualmente es importante hacer constar el apoyo con el que cuenta el cuidador principal, tanto en lo referente al resto de cuidadores informales (familiares, amigos) como formales (apoyo social remunerado público o privado). Las características de la vivienda y los datos sobre necesidades económicas también deben figurar en este apartado. En muchos casos será útil la consulta al trabajador social, tanto para completar la valoración sociofamiliar como para asesorar sobre los recursos disponibles en la comunidad.

Consecuencias de cuidar. Sobrecarga y claudicación del cuidador

Los trabajos realizados con cuidadores de pacientes con enfermedades crónicas demuestran las repercusiones negativas que la prestación de cuidados puede tener sobre la salud. Aunque en todos estos trabajos las consecuencias más importantes se refieren al malestar psíquico, y especialmente a la mayor frecuencia de ansiedad y depresión,^{20,22,23} se han descrito repercusiones importantes sobre la salud física,²¹ un gran aumento del aislamiento social^{19,22} y un empeoramiento de la situación económica.¹⁹ Parece además que los cuidadores no son especialmente frecuentadores de la consulta médica y que la mayor parte de su patología no es diagnosticada.²³

Las repercusiones descritas también se han observado en el caso específico de los cuidadores de pacientes oncológicos avanzados. Ramírez y col.²⁴ encontraron una prevalencia de ansiedad del 46% y de depresión del 39% entre los cuidadores en el año previo a la muerte del paciente. Emanuel y col.,²⁵ en un trabajo realizado en el marco del estudio SUPPORT, demostraron la elevada carga económica que supone el cuidado de un enfermo terminal. Algunos estudios comprobaron incluso una mayor tasa de mortalidad en los cónyuges que ejercen como cuidadores principales en los meses posteriores al fallecimiento del enfermo.^{26,27}

Sin embargo, las consecuencias del cuidado de los pacientes terminales no son sólo negativas. De hecho, la mayoría de los cuidadores describen su experiencia como muy valiosa.²⁴ Numerosos trabajos ponen de relieve el factor decisivo que juega la atención sanitaria al enfermo y al cuidador para determinar la percepción de éste sobre su experiencia.^{28,29}

El impacto de cuidar se ha tratado de medir mediante instrumentos no específicos que analizan la calidad de vida o la presencia de síndromes psicopatológicos como ansiedad o depresión. El intento de crear instrumentos de medición más directos ha llevado a introducir el término carga. La carga del cuidador depende de las repercusiones del hecho de cuidar y de las estrategias de afrontamiento y apoyo con que se cuenta. Se han elaborado una serie de escalas para medir objetivamente esa carga. La más conocida es la Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit, validada para su uso en nuestro medio.³⁰ Su utilidad radica en discriminar a las personas con mayor riesgo o mayores necesidades y en servir como predictor de internación.

Esta escala se ha mostrado válida para la identificación y seguimiento de la sobrecarga del cuidador en el ámbito de los cuidados paliativos.³¹ Recientemente se ha señalado que una versión reducida de la escala desarrollada por Gort y col.,³² de tan sólo 7 ítems, muestra una especificidad y sensibilidad comparables a la escala convencional de 22 ítems, tanto para su uso en pacientes en cuidados paliativos³² como en pacientes geriátricos dependientes.³³ Nosotros hemos comprobado esta correlación entre la escala Zarit normal y la reducida en una muestra de 126 cuidadores de pacientes oncológicos terminales (datos no publicados). Obtuvimos un coeficiente de correlación de Pearson de 0.920 ($p < 0.0001$). El umbral de la Escala de Zarit Reducida se sitúa en 17, corresponde a una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% con el umbral de Sobrecarga Leve (47) en la Escala de Zarit Normal. En consecuencia, creemos que esta Escala de Zarit Reducida debe ser preferida, dada su brevedad, para la evaluación del cuidador principal. El uso de este tipo de escalas en la práctica diaria puede servir para reconocer a los cuidadores con

riesgo y poner en marcha medidas específicas de apoyo.

En pacientes oncológicos avanzados se demostró también que el tipo de vínculo afectivo y la relación entre paciente y cuidador principal pueden servir para definir a los cuidadores con mayor riesgo de depresión.³⁴ Ambos parámetros se relacionan con la sobrecarga subjetiva del cuidador, pero constituyen factores de riesgo independientes.

La sobrecarga intensa del cuidador conduce a la claudicación. Podríamos definir la claudicación como: «La manifestación, implícita o explícita, de la pérdida de capacidad de la familia para ofrecer una respuesta adecuada a las demandas y necesidades del enfermo a causa de agotamiento o sobrecarga».³⁵ La claudicación familiar es una de las causas de hospitalización más frecuentes de pacientes terminales. En consecuencia, disminuir la sobrecarga y prevenir la claudicación familiar debe ser uno de los objetivos básicos en la atención al paciente terminal.

¿Qué podemos hacer para ayudar a los cuidadores?

En general, se exponen cuatro tipos de necesidades en la atención a la familia: conseguir el máximo bienestar del paciente, aportar información adecuada, asesoramiento práctico para el cuidado y apoyo emocional.^{28,38} De ellas, la información y el apoyo emocional son prioritarios. Obviamente, las necesidades de los cuidadores no son constantes a lo largo del tiempo; generalmente van aumentando a medida que el deterioro del paciente progresa. En las dos últimas semanas de vida las necesidades de los cuidadores pueden exceder a las de los pacientes.³⁹

Los objetivos de la atención a la familia deben tender a facilitar su proceso de adaptación tratando de potenciar sus recursos y de disminuir su vulnerabilidad.^{36,38,40}

Las demandas de información no sólo incluyen conocer la probable evolución del enfermo y los tratamientos disponibles sino también los cuidados que serán necesarios para asistirlo, con el fin de poder planificar adecuadamente su atención. Una palabra clave respecto de la información, en este contexto, es la anticipación. Informar por adelantado de la evolución más probable del enfermo y de los cuidados necesarios contribuye a evitar la incertidumbre, disminuir el impacto derivado del cuidado en el familiar y optimizar las posibilidades de apoyo de la propia familia.^{40,41} El proceso de la información es tan importante como el contenido. Un estudio realizado con pacientes y familiares de pacientes oncológicos puso de manifiesto que el tiempo, manejo y oportunidad de cada información eran más valorados que su contenido.⁴² Por tanto, hay que individualizar el proceso de la información de acuerdo con las características de los cuidadores y pacientes.^{40,41}

Los cuidadores necesitan aprender diversas técnicas para hacer frente tanto al control sintomatológico como al deterioro funcional del enfermo. El equipo de salud debe ser capaz de asesorar sobre estas técnicas básicas evitando el común, y casi siempre insuficiente, aprendizaje por ensayo y error.^{38,43}

El apoyo emocional de los familiares incluye su escucha activa, que permitirá tanto la adecuada ventilación emocional como el conocimiento preciso de sus necesidades, y sostener su esperanza, entendida ésta no como creencia en la curación sino como reforzamiento de las actitudes positivas de los cuidadores.^{40,44} Holtslander y col.,⁴⁴ en un estudio cualitativo sobre cuidadores, encontraron que su principal recurso para afrontar los cuidados era el mantenimiento de la esperanza. Esta esperanza se basaba en su capacidad para vivir el momento, tener sensación de control, valorar su capacidad de no abandonar al enfermo, sentirse apoyado

por familiares y por un equipo de salud y en los valores espirituales. Conseguir reconducir la esperanza de los familiares con arreglo a estos valores constituye un objetivo primordial en nuestra atención a la familia. La base de un adecuado apoyo emocional es una buena comunicación.^{38,40}

Una revisión reciente de la literatura sobre efectividad de las intervenciones con cuidadores pone de manifiesto tanto el pequeño número de trabajos publicados sobre el tema como su baja calidad de diseño.⁴⁵ Los autores encontraron diferentes programas de ayuda a los cuidadores incluyendo asistencia domiciliar específica, cuidados de respiro, apoyo social e intervenciones individuales y grupales. Sin embargo, no pudieron concluir sobre qué intervención puede ser de elección. Parece claro que se precisan más investigaciones al respecto y que, dada la dificultad de realizar estudios experimentales, puede ser más factible usar diseños cuasiexperimentales u observacionales.^{37,45}

Los programas de respiro también han sido objeto de revisiones específicas en la literatura.^{41,46} Estos programas tratan de liberar al cuidador de las tareas del cuidado durante un tiempo para reducir el impacto que su dedicación ha producido y facilitar que puedan seguir con su labor. Sin embargo, no hay evidencia sobre su utilidad.

En la práctica existe una notoria disparidad entre los objetivos de la medicina paliativa, teóricamente enfocados al paciente y su familia, y la importancia y atención prestada realmente a los cuidadores. Harding y Leam⁴⁷ pusieron de manifiesto en un estudio retrospectivo realizado en un hospital británico la falta de información existente en las historias clínicas relativa a los cuidadores y la insuficiente cobertura de sus necesidades asistenciales. Parece indispensable, por tanto, contar con herramientas en la historia clínica que nos adviertan la necesidad de prestar atención explícita a los cuidadores. La utilización de cuestionarios de satisfacción para los cuidadores nos permitirá conocer los aspectos que deben ser mejorados en nuestra atención a la familia.^{48,49} Estos cuestionarios pueden ser fácilmente administrados en una entrevista con el cuidador principal luego del fallecimiento del enfermo.

Comunicación con la familia.

De la conspiración al pacto de silencio

Uno de los aspectos que genera más conflictos en la comunicación con la familia es la información al paciente. Los estudios sobre comunicación del diagnóstico en nues-

tro medio revelan que la mayor parte de los enfermos no están informados a pesar del deseo explícito de la mayoría de ellos.⁵⁰ Este problema es específico de los países latinos y parece fundamentado en las diferencias culturales existentes.^{48,51} Fainsinger y col.⁵² han puesto de manifiesto claramente estas diferencias al comparar las actitudes ante la información y el estado cognitivo de pacientes y familiares en España y Canadá. La mayoría de los familiares de los pacientes españoles estaban en contra de la información y no creían que la lucidez mental fuera un valor importante en los últimos días de vida, mientras que las respuestas de los familiares canadienses eran diametralmente opuestas.

La conspiración del silencio se define como un acuerdo implícito o explícito de alterar la información al paciente por parte de familiares, amigos o profesionales de la salud con el fin de ocultarle el diagnóstico o el pronóstico de la situación.^{40,51} Parece claro que esta actitud perjudica claramente la adaptación del paciente a su enfermedad y le impide participar en la toma de decisiones sobre su proceso. Sin embargo, el término conspiración indica una actitud negativa en contra de alguien y, por ello, culpabiliza a los familiares. Esta culpabilización seguramente tendrá consecuencias negativas en nuestro modo de afrontar el problema. Es por ello que se ha propuesto la sustitución del término por el de pacto de silencio. Esta denominación parece menos culpabilizadora, admite las razones que han llevado a los familiares a esa actitud, fundamentalmente proteger al paciente, aunque no las comparta. Al fin y al cabo no debemos olvidar que alguien ha informado antes a los familiares que al propio enfermo. Generalmente esa falta de información de los médicos a los pacientes se debe al miedo a sus consecuencias y a la falta de habilidades de comunicación.^{53,54} ¿cómo podemos exigir a los familiares lo que no parecemos dispuestos a cumplir los profesionales de la salud?

Un buen punto de partida para evitar el pacto de silencio puede ser definir con el paciente el tipo de relación que desea tener con el equipo de salud y, en ese contexto, preguntar si desea ser o no informado sobre su proceso. De esta forma tendremos un argumento importante para reconducir la negativa de los familiares a la información.

***Nota de la redacción:** las Tablas y Anexo se publican junto al trabajo completo en www.siicsalud.com/des/expertocompleto.php/99000

Bibliografía

1. WHO Expert Committee. Cancer pain relief and palliative care. Geneva, World Health Organisation, 1990.
2. Sanz J, Gómez-Batiste X, Gómez M, Núñez JM. Cuidados paliativos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993.
3. Benítez Rosario MA, Llamazares González AI, García González G, Cabrerías Sánchez A, Guerra Merino A, Espinosa Almendro JM et al. Cuidados paliativos. Recomendaciones semFYC. Barcelona, 1998.
4. Prichard RS, Fisher ES, Teno JM, Sharp SM, Reding DJ, Knauis WA, et al. Influence of patient preferences and local health system characteristics on the place of death. *J Am Geriatr Soc* 46:1242-1250, 1998.
5. Tang ST, McCorkle R. Determinants of congruence between the preferred and actual place of death for terminally ill cancer patients. *J Palliat Care* 19:230-237, 2003.
6. Townsend J, Frank AO, Ferment D, Dyer S, Karran

7. Walgrove A et al. Terminal cancer care and patients' preference for place of death: a prospective study. *Br Med J* 301:415-417, 1990.
8. Fried TR, Van Doorn C, O'Leary JR, Tinetti ME, Drickamer MA. Older persons' preferences for site of terminal care. *Ann Intern Med* 131:109-112, 1999.
9. Fernández Díaz R, Pérez Suárez MC, Cossío Rodríguez I, Díaz C. Lugar de preferencia para morir, ante una hipotética enfermedad incurable. Razones influyentes. *Med Pal (Madrid)* 5:35-43, 1998.
10. Davies E, Higginson IJ, editores. WHO. Informe técnico: Hechos sólidos en cuidados paliativos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2004.
11. Higginson IJ, Astin P, Dolan S. Where do cancer patients die? Ten-year trends in the place of death of cancer patients in England. *Palliat Med* 12:353-363, 1998.

12. Ahlner-Elmqvist M, Jordhoy MS, Jannert M, Fayers P, Kaasa S. Place of death: hospital-based advanced home care versus conventional care. A prospective study in palliative cancer care. *Palliat Med* 18:585-93, 2004.
13. Serra-Prat M, Gallo P, Picaza JM. Home palliative care as a cost-saving alternative: evidence from Catalonia. *Palliat Med* 15:271-8, 2001.
14. Gomes B, Higginson IJ. Factors influencing death at home in terminally ill patients with cancer: systematic review. *BMJ* 332:515-21, 2006.
15. Colerick EJ, George LK. Predictors of institutionalisation among caregivers of patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 34:493-8, 1986.
16. Ferrell BR, Ferrell BA, Rhiner M, Grant MM. Family factors influencing cancer pain management. *Postgrad Med J* 67(Suppl.2):S64-9, 1991.
17. Molina Linde JM, Romero Coteló J, Romero Rodríguez Y, Rodríguez Sañudo RM, Gálvez Mateos R. Alteraciones emocionales en el cuidador del enfermo oncológico terminal. *Med Pal (Madrid)* 12:83-7, 2005.

Importancia de la relación cobre-zinc como indicador bioquímico de dismenorrea primaria

Importance of the copper-zinc ratio as a biochemical indicator of primary dysmenorrhea

(especial para SIIC © Derechos reservados)

María Luisa Di Bernardo Navas

Farmacéutica, toxicóloga, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela



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

La relación cobre/zinc es una razón matemática que se emplea en la actualidad en el diagnóstico y pronóstico de diversas situaciones clínicas, así como para evaluar la respuesta de éstas a los tratamientos aplicados. En diversos procesos patológicos habitualmente se cuantifican las concentraciones plasmáticas de cobre (CuP) o de zinc (ZnP) de manera individual.

En estos mecanismos, con pocas excepciones, se encuentra un incremento en el cobre y una disminución simultánea en los niveles de zinc. Sin embargo, la relación CuP/ZnP no ha sido evaluada en la gran mayoría de las enfermedades, aun cuando ésta se modifica más drásticamente que las concentraciones individuales del cobre y del zinc.

El cobre y el zinc son sustancias químicas que se encuentran en pequeñas cantidades en el organismo para intervenir en su metabolismo. Estos elementos químicos, en su mayoría metales, son esenciales para el buen funcionamiento de las células.

Es muy importante mantener estos elementos químicos en sus valores y concentraciones normales, ya que nuestras células son permanentemente atacadas por el estrés, el cansancio, los disgustos y las enfermedades.

Por consiguiente, su déficit es sinónimo de que los dos sistemas que luchan en contra de estos radicales llamados enzimáticos (actividad controlada por la disponibilidad del cobre, del magnesio, del manganeso, del zinc o del selenio) y no enzimáticos (antioxidantes como las vitaminas C y E), no actúen de forma debida, predisponiendo a nuestro organismo a sufrir serios y graves trastornos de salud.

Los sistemas involucrados participan en varias funciones corporales y cada elemento tiene un rango óptimo de concentraciones, dentro de los cuales el organismo funciona adecuadamente.

Tanto el cobre como el zinc son importantes en los procesos fisiológicos y fisiopatológicos del ciclo menstrual. La carencia de zinc en la mujer puede llevar a problemas como alteración en la síntesis y excreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH), desarrollo anormal del ovario, alteraciones del ciclo menstrual, abortos frecuentes, prolongación del embarazo, efectos teratógenos, preeclampsia, toxemia, así como malformaciones fetales. Se ha demostrado que la variación de los niveles de cobre lleva a una alteración de las prostaglandinas

La relación cobre/zinc puede resultar un buen indicador bioquímico para la dismenorrea primaria. Los dolores premenstruales y menstruales fuertes, como los problemas o conductas depresivas manifestadas por las pacientes que

curan esta patología bien podrían explicarse por la disminución brusca de los niveles séricos de zinc con aumento de los de cobre. Esto se verifica en el efecto antagonista de dichos elementos, ya informado por otros autores. El incremento brusco de los niveles de cobre podría estar relacionado con el dolor presentado por las pacientes, debido a que el cobre altera las prostaglandinas, lo que estimula, por ende, la contractibilidad uterina. Evaluar esta relación matemática cobre/zinc resultaría interesante en esta patología, y ayudaría a mitigar los procesos dolorosos, evitando así el ausentismo escolar y laboral de estas pacientes, a la vez que les permitiría afrontar la menstruación como un proceso fisiológico normal, tal como lo es.

El presente estudio* comprendió la evaluación clínica y analítica de un grupo de 25 mujeres con edades comprendidas entre 17 y 21 años, todas bajo diagnóstico de dismenorrea primaria y sin tratamiento. Se contó adicionalmente con un grupo control. Los elementos estudiados mostraron diferencias estadísticas altamente significativas, con un valor de $p < 0.05$ entre los grupos.

Los resultados obtenidos, nos permiten asumir, estadísticamente, que el cobre y el zinc influyen en la exacerbación de la patología estudiada, produciendo alteraciones directas sobre las prostaglandinas, tal como fuera informado en estudios previos. Esta investigación encontró concentraciones de cobre superiores en el grupo B (durante la menstruación), con diferencias estadísticamente significativas en comparación con el grupo A (antes de la menstruación) durante la menstruación ($p = 0.0026$). Los niveles de zinc en los grupos A y B antes de la menstruación no mostró diferencias significativas ($p = 0.16$). Sin embargo, durante la menstruación se verificó un valor de $p = 0.0033$. Así, se demuestra una vez más que, efectivamente, los niveles de cobre se ven afectados por la alteración de las prostaglandinas, lo que lo hace probablemente uno de los responsables tanto de las molestias que se presentan en la dismenorrea primaria como de otros efectos secundarios motivados por el descenso brusco de los valores del zinc, tales como la alteración en la síntesis y excreción de la FSH y la LH, el desarrollo anormal del ovario y las alteraciones del ciclo menstrual. La carencia de zinc puede conducir probablemente a trastornos hematológicos y bioquímicos, interesantes de estudiar y evaluar. Sin embargo, este objetivo se planteará como complemento en otro trabajo de investigación.

***Nota de la redacción:** La autora hace referencia al trabajo publicado por la **Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel**, 41(2):27-36, 2010. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Bibliografía

Underwood E. Trace Elements in human and animal nutrition. 4th ed., New York, Academic Press; 1977. Valores de referencia de energía y nutrientes para la

población venezolana. Instituto Nacional de Nutrición (INN) (ed.); 2000. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium

in reproduction. *Experientia* 50:626-640, 2004. Monterrosa Castro A. Disminorrea primaria: visión actual. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 52(4):52-70, 2005.

Describen el nivel de conocimiento acerca del sistema de farmacovigilancia

Description of levels of knowledge on the pharmacovigilance system

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«Se demuestra la necesidad de continuar con el fomento de la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud y a la opinión pública en general.»

María Gabriela Paraje

Profesora del Practicando Profesional de Farmacia, Investigadora del CONICET, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Viviana A. Correa Salde

Profesora Adjunta, Investigadora Adjunta del CONICET, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

SIIC: ¿A qué se denomina farmacovigilancia?

MP: En 2002, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la farmacovigilancia como el conjunto de procedimientos y actividades destinados a la detección, evaluación, registro, difusión y prevención de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM), así como toda actividad que tienda a establecer la relación de causalidad probable entre ellos.

¿Qué organismos internacionales y locales se encargan de los sistemas de farmacovigilancia?

El Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional reúne los datos existentes sobre RAM provenientes de países de todo el mundo que participan en el programa. El centro colaborador *Uppsala Monitoring Centre* (UMCWHO) de Suecia se ocupa del mantenimiento de la base de datos mundial sobre RAM.

En Argentina, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV) está formado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), como efector central, que recibe los informes provenientes de notificadores o efectores periféricos: que son las instituciones que conforman el Sistema Unificado de Farmacovigilancia y, por su trayectoria, suscriben convenios con la ANMAT (hospitales, universidades, agrupaciones deontológicas, etc.); notificadores particulares, es decir profesionales del equipo de salud; usuarios de medicamentos (los pacientes) y la industria farmacéutica, que tiene el deber de notificar las RAM graves o inesperadas de sus productos.

Las notificaciones se realizan de manera voluntaria, espontánea y confidencial por medio de la Hoja Amarilla destinada para tal fin.

¿Podría resumir las características del SNFV en Argentina?

En Argentina el SNFV tiene tres objetivos generales: contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, supervisando y valorando permanentemente sus riesgos mediante técnicas de análisis poblacional con base farmacoepidemiológica; recolectar, registrar y evaluar sistemáticamente la información respecto de las reaccio-

nes adversas de los medicamentos usados en la etapa poscomercialización por una población en condiciones naturales, y transferir, documentar y publicar la información obtenida acerca de la relación riesgo-beneficio asociada con el uso de medicamentos para hacerla extensiva a toda la comunidad científica vinculada con la salud.

¿Cuál fue el objetivo y qué metodología se aplicó en el trabajo efectuado por su equipo?

En el estudio se analizaron distintos grupos, entre ellos, miembros del equipo de salud (farmacéuticos, médicos, odontólogos, enfermeros y otros profesionales del área), estudiantes universitarios y pacientes. A cada uno se le hizo entrega de la misma encuesta anónima con el propósito de poder analizar el grado de conocimiento que poseían respecto de la farmacovigilancia, como una medida que permita proyectar su participación activa como posibles agentes notificadores del SNFV.

Los aspectos evaluados fueron: los objetivos que persigue este sistema; los informes que pueden realizarse mediante el empleo de la Hoja Amarilla, el conocimiento de dónde puede conseguirse y su complejidad; el reconocimiento de los efectores periféricos; el significado de la adulteración de medicamentos y productos farmacéuticos, y el conocimiento del sistema de farmacovigilancia y los productos que controla.

El trabajo fue realizado en la provincia de Córdoba, Argentina, durante 2008, tomando como muestra analítica instituciones que necesariamente tuvieron vinculación con actividades de farmacovigilancia. Entre ellas se trabajó con hospitales públicos, hospitales y clínicas privadas, farmacias oficiales, consultorios odontológicos y también con la Universidad Nacional de Córdoba.

Este estudio fue realizado y coordinado por docentes e investigadores de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

¿Qué proporción de profesionales de la salud y de estudiantes efectuaron notificaciones al SNFV?

Se investigó cuántas veces los encuestados realizaron notificaciones (completar una Hoja Amarilla) al SNFV, y se pudo observar que el 52% de los farmacéuticos y el 26% de los médicos realizaron al menos una notificación al sis-

tema. Observamos particularmente a los farmacéuticos, que fueron quienes realizaron la mayor cantidad de notificaciones, sólo el 26% de ellos hizo más de 5 notificaciones. Más del 85% de los grupos restantes nunca notificaron. De manera global, el 76% del total de encuestados nunca hicieron una notificación al SNFV.

En términos de la adulteración de los medicamentos y del conocimiento del sistema de tecnovigilancia, ¿cuáles fueron los resultados del análisis?

Se procuró saber si los encuestados conocían el sistema de tecnovigilancia. Se pudo observar que más de la mitad de los farmacéuticos (59%) y 42% de los estudiantes de farmacia afirmaron tener conocimiento sobre este sistema, mientras que sólo el 22% de los médicos lo conocían. En relación con el total de la población encuestada, un 80% corresponde a aquellos que no conocían el sistema de tecnovigilancia o no contestaron la pregunta.

¿Comente los principales repercusiones de este trabajo para la práctica clínica?

Este trabajo de investigación pone de manifiesto el alto nivel de desconocimiento que se observa en la población en general, y de algunos profesionales de la salud y estudiantes de distintas carreras universitarias del área de la salud.

La OMS manifestó que el éxito de la farmacovigilancia, al igual que su crecimiento y desarrollo futuros, depende ante todo de que exista una voluntad permanente de colaboración. Además, que el principal obstáculo suele radicar en la falta de formación, de recursos, de apoyo político e infraestructura científica, sobre todo en los países menos desarrollados.

Sin embargo, tal como queda manifestado en este estudio, si la población en general no conoce los objetivos que persigue el SNFV, no sabe cuáles son sus alcances ni cuál debe ser la metodología a seguir para realizar oportunamente las notificaciones voluntarias, se hace muy difícil recabar información sobre RAM, falta de eficacia o defectos en la calidad de los productos farmacéuticos.

En el equipo de salud se observó gran diversidad en cuanto al hábito de notificación de diferentes profesionales mediante el empleo de la Hoja Amarilla, con un alto porcentaje de personal de la salud que jamás realizó notificación alguna.

Es por ello que esta investigación demuestra la necesidad de continuar con el fomento de la comprensión y la enseñanza de la farmacovigilancia, así como la formación clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los profesionales de la salud, como también a la opinión pública en general, que presentó serios inconvenientes a la hora de mostrar su participación en la farmacovigilancia.

¿Qué variables relacionadas con el éxito de la farmacovigilancia se destacan en el análisis de los datos?

En numerosos trabajos de investigación se puso de manifiesto que el éxito de los sistemas de vigilancia farmacéutica depende por completo del aporte de las notificaciones voluntarias que se detectan tanto en la asistencia hospitalaria como extrahospitalaria.

El SNFV promueve tanto la notificación de RAM como de eficacia terapéutica y de defectos de la calidad de productos farmacéuticos, empleando como instrumento de registro la Hoja Amarilla. Por esta razón, otro aspecto que se consideró de interés en el presente trabajo de investigación fue conocer la cantidad de veces que las personas encuestadas llenaron dicha hoja.

Al analizar la cantidad de veces que completaron una Hoja Amarilla se observó que fueron los farmacéuticos quienes realizaron la mayor cantidad de notificaciones, ya que el 26% de ellos lo hizo más de 5 veces; le siguieron en orden decreciente los médicos. Dentro del equipo de salud, sólo estos dos grupos mostraron mejores hábitos de notificación, ya que en todos los grupos restantes: profesionales de la salud, estudiantes universitarios y pacientes, entre un 85% y un 100% nunca completaron una Hoja Amarilla. Esto permite apreciar la necesidad de fomentar la toma de conciencia en la población, para mejorar su participación en la vigilancia de los productos farmacéuticos.

Abordagem multidisciplinar do (del) paciente diabético com infecção nos pés (en los pies): prevenção de amputação maior

Multidisciplinary approach to the diabetic patient with foot infection: prevention of major amputation

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Roberto Zambelli De Almeida Pinto

Médico Assistente, Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, Brasil

Fernando Araújo Silva Lopes

Médico, Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, Brasil

João Lopo Madureira Júnior

Médico, Hospital Mater Dei, Belo Horizonte, Brasil

O comportamento do diabetes como uma verdadeira epidemia, assim como o envelhecimento da população brasileira, permitiram um aumento significativo no diagnóstico das complicações tardias da doença (enfermedad). A neuropatia periférica é a complicação tardia mais comumente observada nos membros inferiores e constitui (*constituye*) a principal causa relacionada ao aparecimento de úlceras nos pés. A infecção secundária das úlceras neuropáticas é a principal causa de internação e amputação nos membros inferiores do paciente diabético. Além disso (*Además*), 2/3 dos pacientes diabéticos submetidos (*sometidos*) a amputação de um dos membros inferiores morrem em cinco anos, devido à restrição ao leito (*a la cama*), acompanhamento psicológico inadequado e alimentação descontrolada. A mortalidade dos pacientes com complicações tardias do diabetes é extremamente elevada, e estão relacionadas com a idade, o mal controle glicêmico e a depressão. O objetivo do nosso trabalho* é avaliar (*evaluar*) a influência dos parâmetros clínico-laboratoriais na determinação do nível de amputação, além da influência destes no tempo de cicatrização do coto. No período entre Fevereiro de 2008 e Dezembro de 2009, 25 pacientes diabéticos foram atendidos no Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Hospital Mater Dei e necessitaram ser submetidos a algum tipo de amputação nos membros inferiores, devido quadro de infecção e/ou necrose isquêmica do membro acometido, dos quais (*de quienes*) foram coletados dados (*datos*) clínicos laboratoriais relevantes para determinação do prognóstico da amputação. No momento da amputação a média de idade dos 25 pacientes diabéticos era 62 anos (variação de 43 a 81 anos). Vinte pacientes pertenciam ao sexo masculino (76.9%), e apenas sete pacientes (29.2%) eram portadores de diabetes do tipo I. Os níveis finais de amputação foram os seguintes: dedos ou raios (*o rayos*) em 17 extremidades (68%); mediopé (transmetatarsal, Lisfranc ou Chopart) em 03 extremidades (12%); transtibial em 3 extremidades (12%) e transfemoral em 2 extremidades (8%). Portanto, as amputações consideradas menores foram realizadas em 20 extremidades, totalizando 80% dos casos. Já as amputações maiores foram realizadas em 5 extremidades, totalizando 20% dos casos. A desnutrição protéica, representada pela hipoalbuminemia, considerada quando inferior a 3,0g/l, estava presente em sete pacientes (33.3%) dos 21 pacientes que possuíam dados disponíveis. O estado nutricional, bem como a imunocompetência do paciente diabético são dados de extrema importância quando se

planeja realizar uma amputação no paciente diabético. Sabe-se que valores de albumina sérica inferiores a 3.0 g/dl são considerados fatores de mal prognóstico e cursam com revisão da amputação para um nível mais proximal precocemente; 80% estavam com marcadores inflamatórios alterados, mais notadamente com a proteína C reativa (PCR) elevada. A vasculopatia com a ocorrência de amputações em pacientes diabéticos, assim como sua influência no nível final de amputação, são fatores estabelecidos na literatura. Pacientes com pulso pedioso (*pedico*) palpável tem melhor cicatrização e não necessitam de ampliação da amputação na maioria dos casos. Santos identificou que pacientes portadores de insuficiência arterial crônica, sem possibilidade de revascularização, possuem um risco (*riesgo*) elevado de uma amputação maior. Do pacientes avaliados, 54% eram portadores de vasculopatia com oclusão arterial periférica, sendo que os pacientes que foram submetidos a revascularização apresentaram diminuição significativa do tempo de cicatrização ($p = 0.024$). Outro aspecto importante na nossa série de pacientes foi quanto a necessidade de realizar pelo menos 2 cirurgias para atingir (*alcanzar*) o nível final da amputação. Isto ocorreu em 32% das extremidades amputadas (média: 1.27 procedimentos). Creditamos (*Atribuimos*) a isto o fato (*hecho*) de, na nossa casuística, a principal indicação da amputação ter sido a infecção. Inicialmente, deixou-se o coto aberto após a primeira cirurgia para fechamento por segunda intenção ou para revisão do coto. A mortalidade dos pacientes com complicações tardias do diabetes é extremamente elevada, e estão relacionadas com a idade, o mal controle glicêmico e a depressão. Amputações maiores (tornozelo, transtibial ou transfemoral) estão associadas a uma sobrevida menor do que as amputações menores (mediopé, raios ou dedos). Baseado nos dados encontrados, apesar do tamanho da nossa amostra, concluímos que a abordagem multidisciplinar realizada por Ortopedista, Cirurgião Vascular e Equipe de Curativos, aliada ao Médico Assistente do paciente, diminuiu a ocorrência de amputações maiores, fornecendo (*brindando*), portanto (*por lo tanto*), menor gasto energético para a marcha e melhor qualidade de vida aos nossos pacientes.

*Nota de la redacción: Los autores hacen referencia al trabajo publicado por la **Revista Brasileira de Medicina**, 67:13-18 Dic, 2010. 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.

Combinan novedades tecnológicas con saberes ancestrales en la atención médica



Dr. Reyes López, encargado de Salud de la provincia de Imbabura, Ecuador.

Introducción a la entrevista al Dr. Lyther Reyes López, Encargado de la Dirección Provincial de Salud de Imbabura, Ecuador.

El audio de la entrevista completa está disponible en www.siicsalud.com/dato/ensiicas.php/118870



Ibarra, Ecuador (especial para SIIC)

Los conocimientos científicos occidentales conviven con la homeopatía, la acupuntura o los tratamientos de la medicina ancestral en el nuevo hospital de Ibarra capital de la provincia de Imbabura, ubicada en el centro norte del Ecuador, a pocos kilómetros de Colombia. Se trata de una experiencia de integración intercultural dentro del mismo sistema de salud del país.

El hospital ofrece una atención médica singular desde el punto de vista tradicional. "En todas nuestras unidades se ha

buscado tener toda la tecnología posible para disminuir los riesgos de esta sociedad, pero adicionalmente se incorporan todos los saberes de muchas culturas, no sólo de la medicina ancestral, sino, por ejemplo: la acupuntura, la homeopatía, el manejo de las energías a través de distintos nombres, como biomagnetismo, entre otros", señala el Dr. Lyther Reyes López, directivo de Salud de la provincia de Imbabura, durante la entrevista con los directivos de la Fundación SIIC.

El respeto a los conocimientos adquiridos por las diversas culturas en el ámbito de la salud ya figura en la Carta Magna de Ecuador, y actualmente se está trabajando para su regulación a nivel legal para evitar caer en la charlatanería o el curanderismo.

"Los sabedores ancestrales van a establecer un mecanismo de autorregulación y autodeterminación, es decir qué requisitos se necesitan para ser un chamán o yachac. Serán las comunidades las que establezcan esos parámetros", precisa el Dr. Reyes López, al tiempo que agrega: "Ellos mismos van a establecer una legislación y ellos van a autorregularse para poder parar la charlatanería, que es lo más grave".

Un párrafo aparte merece la bienvenida dada por el Dr. Reyes López al programa de Actualización Científica sin Exclusiones (ACIsE) de la Fundación SIIC, que permite a los profesionales de la salud acceder, a través de Internet, a las más recientes investigaciones científicas de todo el mundo y en idioma castellano.

En este sentido, el especialista destaca "este trabajo magnífico de ACIsE de compartir experiencias y saberes, y poder llegar a una igualdad, una equidad en el ámbito del conocimiento del sector salud. Esto nos va a dar herramientas y posibilidades de mejorar el trabajo de todos".

La entrevista al Dr. Lyther Reyes López fue realizada por el Prof. Rafael Bernal Castro, en Ibarra, 21 de julio de 2009.

La Prof. Rosa María Hermitte adelanta imágenes de su documental Caminos a los Maestros de la Salud en www.siicsalud.com/acise_viaje/



Foto SIIC® (2009)

Foto 1. Campaña pública oficial para promover la salud. Carretera Panamericana, cercanías de la ciudad de Riobamba, Chimborazo, Ecuador.

La gratuidad de la salud alcanza a la totalidad de los ecuatorianos. Este nuevo derecho –uno de los cinco pilares del programa de gobierno nacional– alcanza no sólo a la población local sino a los ciudadanos que habitan en Perú y Colombia, países éstos donde la atención médica no es gratuita, excepto en sectores muy postergados.



Foto SIIC® (2009)

Foto 2. Puesto de hierbas medicinales, Mercado de Chiclayo, Perú.

Los sabedores de las comunidades aborígenes autorregulan el ejercicio de la medicina tradicional o ancestral con parámetros que determinan los alcances de sus labores. Las denominaciones de las diversas categorías de curanderos varían según las zonas donde habitan. En la provincia de Imbabura, ubicada en el centro-norte del Ecuador, próxima a Colombia, el Yachac no es igual al Chamán y antes que ambos se posiciona el Yerbatero.



Foto SIIC® (2009)

Foto 3. Las autoridades de salud, conjuntamente con los sabedores, trabajan en la elaboración de regulaciones específicas para el desempeño de la medicina tradicional o ancestral. El Dr. Reyes, encargado de Salud de Imbabura, aclara que entre sus objetivos se propone frenar la charlatanería de quienes inescrupulosamente ofrecen sanaciones atentatorias del ejercicio responsable de la medicina tradicional.

Actualización y costos de los estudios y el tratamiento de la osteoporosis en la Argentina

Update on osteoporosis in Argentina and treatment costs

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Rodolfo Spivacow

Médico, Director Científico, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina

Ariel Sánchez

Médico, Miembro del Comité de Expertos en Osteoporosis, SIIC Centro de Endocrinología de Rosario, Rosario, Argentina

Uno de los objetivos del trabajo* es conocer el porcentaje de pacientes afectados por la osteoporosis. En este sentido, los estudios densitométricos demuestran que después de los 50 años el 50% de las mujeres sufrirán osteopenia, un 25%, osteoporosis y sólo el 25% restante tendrán hueso normal. Dado que es una enfermedad que aumenta con el paso de los años, se calculó que si en la actualidad el promedio de vida es de 77 años, para el año 2050 alcanzará los 82 años, con el aumento del número de enfermos que esto significará (aproximadamente 5 240 000 personas). Por otro lado, se constatan más de 34 000 fracturas de cadera/año luego de los 50 años lo que significa que por día se producen 90 fracturas de cadera, con todos los riesgos, costos y secuelas que esta patología produce, tanto en lo individual como en lo social. En 2050 se estima una incidencia de fracturas de cadera de 63 000 fracturas/año, es decir, prácticamente el doble de los valores actuales. Además, nos abocamos a calcular los costos de los distintos estudios que se deben utilizar en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Se determinó que en nuestro país hay 10 densitómetros de doble haz cada 1 000 000 de habitantes, cifra inferior a la de muchos países del primer mundo, aunque similar e incluso mejor que en los demás países de la región. Se calcularon promedios sobre el costo de la densitometría, las diferentes placas radiográficas y los estudios específicos de laboratorio con énfasis en el metabolismo del calcio y lo que se define como remodelado óseo, que permite al profesional especializado diagnosticar adecuadamente y medicar a cada paciente según los resultados completos de los estudios. Incluyen la cantidad de equipamiento de nuestro país, como conocer el número de densitómetros y de tomógrafos computarizados de pequeños huesos, así como el costo de estos estudios. Con respecto al tratamiento, se consideraron todos los medicamentos utilizados en el abordaje de los pacientes, desde los más antiguos a los de última generación. Se puso especial énfasis en las carencias de calcio en la dieta en nuestro país y la importancia de fabricar alimentos ricos en este mineral, fundamental para el hueso. Por otro lado, se hizo hincapié en la necesidad de tener valores adecuados de vitamina D, indis-

pensables para la homeostasis del hueso, cuyo ingreso al organismo proviene prácticamente en su totalidad del sol, por lo que en individuos que por diferentes razones no puedan exponerse al sol deberán recibir suplementos de esta vitamina para evitar déficits que son perjudiciales para cualquier respuesta terapéutica. Finalmente, se ponderó el tratamiento individual por paciente de acuerdo con la decisión médica de tratamiento. Se consideraron precios tanto en pesos argentinos como en dólares norteamericanos para poder compararlos con los de la bibliografía internacional, de manera de tener siempre presente el costo de los diferentes estudios a fin de cotejarlos con estudios futuros similares. Se tuvieron en cuenta además las citas más relevantes de trabajos publicados en el mundo, y preferentemente en Argentina, sobre dicho tema. Se trata en definitiva de llamar la atención sobre una enfermedad muy frecuente principalmente en mujeres, pero también en hombres, tratando de interesar a la opinión pública, a los colegas de profesión y a las autoridades de salud pública sobre la importancia de considerar a esta entidad como una enfermedad crónica, con todos los beneficios que esto implica para aquellos pacientes que la sufren. Queremos destacar que el tratamiento de la osteoporosis en estos tiempos sólo representa el 0.6% del total de ventas de medicamentos en la República Argentina. De ese total, las distintas sales de calcio y el uso de bisfosfonatos representan la mayor parte de ese costo. La mayoría de las empresas de medicina prepaga suelen cubrir esos costos, las obras sociales cubren sólo una parte y es escasa la cobertura en los distintos hospitales públicos. Por su parte, los afiliados al PAMI (más de 4 000 000 de afiliados) sólo en autorizaciones de excepción pueden realizarse densitometrías óseas, en menor medida estudios especializados y se complica aún mucho más tratar de conseguir los medicamentos necesarios en caso de detectarse osteoporosis.

***Nota de la redacción:** Los autores hacen referencia al trabajo publicado por la revista **Actualizaciones en Osteología** 6(3):184-193, 2010. Los lectores que precisen el artículo completo pueden solicitarlo gratuitamente a la Biblioteca Biomédica (BB) SIIC de la Fundación SIIC para la promoción de la Ciencia y la Cultura.

Bibliografía

Harvey N, Earl S, Cooper C. The epidemiology of osteoporotic fractures. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 6th edition (Favus MJ, founding editor). American Society for Bone and Mineral Research; Washington DC; 2006. NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases, National Resource Center.
CELADE. [Latin America: Population by calendar years and simple ages 1995-2005]. Boletín Demográfico N° 66. ECLAC - CEPAL; Santiago (Chile); 2000.

US Census Bureau, International Data Base; 2009.
Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17:1726-1733, 2006.
Schurman L, Bagur A, Claus-Hermsberg H, et al. Argentine Guidelines for the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Osteoporosis. *Actual Osteol* 3:117-1136, 2007; and *Rev Arg Osteol* 6(3):27-42, 2007 (publicación doble). Abridged English version available at: www.iofbonehealth.org/health-professionals/national

-regional-guidelines/evidence-based-guidelines.html National Institute of Statistics and Census (INDEC): www.indec.gov.ar
Siris E, Chen Y-T, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 164:1108-1112, 2004.
Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2787-2793, 2005.

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.

Infeción por *Rickettsia massiliae* en el nuevo mundo

José Antonio Oteo Revuelta

Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño, España



Oteo Revuelta describe para SIIC su artículo editado en *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 82(4):691-692, Abr 2010. La colección en papel de *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en Biological Abstracts, Embase/Excerpta Medica, Medicus, Helminthological Abstracts, Review of Applied Entomology, Tropical Disease Bulletin, y SIIC Data Bases.



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

Logroño, España (especial para SIIC)

Las rickettsiosis son infecciones emergentes y reemergentes descritas en todo el mundo. El diagnóstico de rickettsiosis se basa fundamentalmente en la observación de manifestaciones clínicas (fiebre, cefaleas, exantema maculopapular y a veces vesicular, una escara en el punto de inoculación –única o múltiple– y adenopatías regionales), y en características epidemiológicas.

Las técnicas serológicas son los métodos más utilizados para el diagnóstico de las infecciones provocadas por microorganismos de difícil cultivo. El gran problema es que los anticuerpos pueden no detectarse en sus fases iniciales y, además, su dinámica varía en los diferentes hospederos y según la especie de *Rickettsia* implicada. Actualmente, la técnica que más se utiliza es la de inmunofluorescencia indirecta (IFI), pero incluso el empleo de antígenos específicos de diferentes especies de *Rickettsia* no permite la diferenciación de las infecciones entre las *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas (GFM) ni del grupo tífus (GT).

En los últimos años, el espectro clínico de las rickettsiosis se ha ampliado gracias a las técnicas de biología molecular. Así, una técnica de gran utilidad es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que no sólo ha permitido implicar nuevas especies de *Rickettsia* como patógenas en seres humanos, sino que además se ha constituido como una herramienta que posibilita un diagnóstico rápido de las infecciones provocadas por estos microorganismos.

En este artículo se demuestra el papel de *Rickettsia massiliae* como agente etiológico de rickettsiosis del GFM en el Nuevo Mundo (Buenos Aires, Argentina), utilizando técnicas de biología molecular.

Esta especie de *Rickettsia* se ha asociado con garrapatas del género *Rhipicephalus* (*R. sanguineus* y *R. turanicus*), que están ampliamente distribuidas por todo el mundo, y que fuera detectada recientemente en *R. sanguineus* en las Américas.¹ Sin embargo, hasta la fecha sólo se han documentado previamente dos casos confirmados de infección humana por *R. massiliae* en Italia y en Francia.^{2,3}

Nuestro estudio describe el caso de una paciente de 56 años que residía en Buenos Aires (Argentina) y que a las 48 horas de su llegada a España en un vuelo procedente de su país, en julio de 2005, ingresó en un hospital de Galicia (España) por fiebre (40°C), escalofríos, malestar y un exantema en tronco y extremidades que afectaba también palmas y plantas. La paciente refería haber tenido contacto con garrapatas una semana antes mientras desparasitaba a su perro. Se observó además una lesión en la pierna derecha compatible con "mancha negra". Tras recibir tratamiento con doxiciclina (100 mg cada 12 horas), la paciente se recuperó por completo a los 12 días.

Las pruebas serológicas frente a *R. conorii* resultaron negativas, si bien la ausencia de anticuerpos puede deberse a que el tratamiento antibiótico se instauró de forma precoz.

En el laboratorio del Área de Enfermedades Infecciosas del Hospital San Pedro-Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), en España, se recibió una muestra de la biopsia de la escara para estudio de rickettsiosis. Se realizaron PCR de los genes rickettsiales *gltA* y *ompB*, y tras secuenciar los amplicones obtenidos se obtuvo una identidad superior al 99% con los fragmentos de dichos genes correspondientes a *R. massiliae*. De este modo, en nuestra paciente, el carácter patogénico de *R. massiliae* quedó demostrado mediante PCR y secuenciación. En anteriores ocasiones, estas mismas técnicas han permitido a nuestro equipo investigador identificar varias especies de *Rickettsia* transmitidas por artrópodos, como *R. aeschlimannii*, *R. slovacica*, *R. monacensis*, *R. sibirica mongolitimona* o *Candidatus rickettsia rioja*, entre otras.^{4,7} El caso que aquí se presenta sugiere que *R. massiliae* debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de rickettsiosis en Argentina.

Este trabajo ha surgido como fruto de una colaboración con el Hospital do Salnés en Pontevedra (España). Nuestro equipo investigador está abierto a futuras colaboraciones con otros grupos para servir de apoyo al diagnóstico de rickettsiosis y otras enfermedades transmitidas por artrópodos vectores.

Niveles altos de arsénico en cabello de niños mexicanos en comunidades expuestas a agua contaminada

Rebeca Monroy-Torres

Universidad de Guanajuato, León, México



Monroy-Torres describe para SIIC su artículo editado en *Ecology of Food and Nutrition* 48(1):59-75, Ene 2009. La colección en papel de *Ecology of Food and Nutrition* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Anthropological Index Online, Cab Abstracts, Cab International, Cinahl, Current Contents/Agriculture, Biology, and Environmental Sciences, Current Medical Literature, ISI Alerting Services, Medline, Science Citation Index, SciSearch, Scopus, y SIIC Data Bases.



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

León, México (especial para SIIC)

El arsénico es considerado un residuo natural pero peligroso del medio ambiente. Es un contaminante del agua, que lo recibe por filtración de la tierra y las rocas. En el organismo, luego de ser metabolizado por reacciones de reducción y metilación, deja un residuo en los tejidos que-

ratinizados como la piel, el cabello y las uñas. La Norma Oficial Mexicana establece que el agua para consumo humano debe contener un máximo de arsénico de 0.05 mg/l, mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un límite máximo de 0.01 mg/l.

Con sólo dosis acumulativas de 0.10 mg/kg/día se relaciona con signos de intoxicación crónica por arsénico, que se inician a las dos u ocho semanas de exposición. Estos signos son principalmente tegumentarios, como hiperqueratosis en uñas, hiperpigmentación, dermatitis exfoliativa y presencia de líneas de Mees. Respecto de la población en general, se ha señalado que los niños presentan una mayor exposición debido a su relativa mayor superficie corporal y que el grado de intoxicación podría correlacionarse con el estado nutricional, principalmente cuando se presenta desnutrición energética y proteínica, donde un aminoácido esencial como la metionina está ausente.

Cuando la exposición es prolongada aparece una propensión a enfermedades respiratorias y diversos tipos de cáncer, si bien podría también correlacionarse con factores constitucionales.

Desde 2004, el Laboratorio Estatal de Salud Pública ha recopilado los

resultados de los análisis de agua de varias comunidades rurales de los diferentes municipios del Estado de Guanajuato, donde se encontraron niveles fuera de la norma, hasta más de 50 mg/l en agua. El interés se centró principalmente en la población pediátrica, para conocer si se está acumulando el arsénico en esta población a través del agua. Se procedió a seleccionar las comunidades rurales con niveles de arsénico fuera de la norma y se estudiaron las localidades de Cútaró, perteneciente al municipio de Acámbaro, y San Agustín, en el municipio de Irapuato, las cuales se visitaron, y se realizó el estudio en 55 niños afectados y en 55 niños que no presentaban exposición al metal para poder realizar comparaciones y contar con un control de variables. La edad de los niños fue de 7 a 14 años. La mayoría presentó niveles altos de arsénico en el cabello. Los resultados de interés fueron que al interrogar a las familias de los niños sobre el uso del agua para preparar alimentos, la mayoría utiliza el agua para preparar frijoles, arroz, caldos y sopas. La población suele hervir el agua, en la confusión de que esto elimina el arsénico, de forma similar a como lo hace para eliminar del agua la presencia de microorganismos. Respecto del consumo de agua por parte de los niños, en

promedio, fue menor de un litro de agua al día. La mayoría presentó un estado nutricional dentro de lo normal.

Los niveles altos de arsénico encontrados en la población pediátrica de comunidades rurales del Estado de Guanajuato, en México, implican un riesgo para la salud, esto podría hacerse extensivo al resto de la población de las comunidades rurales a quienes no se les ha dado atención tecnológica y seguimiento al tratamiento del agua. El agua es utilizada para la preparación de alimentos y para su consumo diario; la modificación de las técnicas culinarias locales podría disminuir la exposición a este metal en una población tan vulnerable como la pediátrica y sus implicaciones en la etapa adulta.

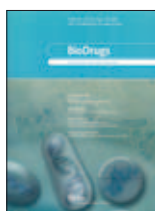
Estos primeros hallazgos muestran un signo de alarma de daño a la salud y una llamada a las autoridades y profesionales de la salud para la toma de medidas para esta población.

Se necesitan más estudios para analizar la efectividad y las estrategias tecnológicas para tratar el agua contaminada con arsénico. Se necesita una campaña intensa de salud pública para dar seguimiento y vigilancia a estas comunidades y atender el tratamiento del agua.

Los dendrímeros carbosilano son capaces de transfectar astrocitos humanos con ARNsi contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

M. Angeles Muñoz-Fernández

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España



Muñoz-Fernández describe para SIIC su artículo editado en *BioDrugs* 24(5): 331-343, 2010.

La colección en papel de *BioDrugs* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007.

Indizada en Biosis Previews, Biosis Reviews, Current Contents/Clinical Medicine, Chemical Abstracts Service, Embase/Excerpta Medica, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), Index Medicus/Medline, Journal Citation Reports/Science Edition, Journals@OVID, Reports and Meetings, Prous Science Integrity, SciSearch, y SIIC Data Bases.



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

Madrid, España (especial para SIIC)

Aproximadamente un 10% a un 20% de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con tratamiento antirretroviral presentan trastornos neurológicos y anomalías neuropatológicas.

Como consecuencia de la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), se han reducido de forma significativa los síntomas y problemas asociados con el SIDA. Aunque las alteraciones neurológicas no han sufrido un descenso tan acusado, pasando de un 30% en la era del SIDA a un 10% en la era postTARGA, su prevalencia ha aumentado de forma significativa debido, fundamentalmente, al incremento de la esperanza de vida de estos pacientes. Una de las causas que dificultan la mejoría de las complicaciones asociadas con la infección por el VIH del sistema nervioso central (SNC) podría ser la dificultad que tienen los fármacos actuales para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Para resolver este problema se ha propuesto el empleo de la terapia génica como tratamiento complementario a la TARGA.

En este trabajo proponemos el uso de dendriplexes como terapia génica en células del SNC infectadas por el VIH. En este caso, los dendriplexes están formados por un ARN de interferencia de pequeño tamaño (ARNsi) anti-VIH y un dendrímero carbosilano de 16 cargas positivas, denominado 2G-NN16. Nuestro grupo ha demostrado previamente la estabilidad del complejo, la fuerza de la unión ARNsi-dendrímero, la resistencia a la degradación por ARNasas, el pequeño tamaño de las partículas y su potencial zeta. Trabajos previos también han demostrado la baja toxicidad del dendrímero 2G-NN16 en diferentes líneas celulares así como su eficacia en el tratamiento de linfocitos T CD4+ infectados por el VIH. El objetivo de este trabajo es el uso del dendrímero 2G-NN16 para unir ARNsi con el fin de facilitar su tránsito hasta las células diana (astrocitos VIH+), así como su transfección hasta el citoplasma y su liberación dentro de éste.

En primer lugar, se estudió la cinética de la liberación del ARNsi del dendriplex a lo largo del tiempo. Para ello, se realizó un ensayo de liberación del ARNsi competición con heparina. El ensayo se realizó a los índices de

carga +/-, 2 y 4. Los resultados de este estudio mostraron una liberación gradual del ARNsi dependiente del tiempo, y del dendriplex entre las 12 y 24 horas posteriores a la formación del dendriplex.

Para determinar la toxicidad del dendrímero y del dendriplex se efectuaron ensayos de toxicidad celular por MTT en la línea U87-MG y en astrocitos primarios NHA. Los estudios se hicieron a 24 y 72 horas y a las concentraciones de dendrímero 2,4-24 µ/ml. En todos los casos la viabilidad fue superior al 80%. Cuando se determinó la liberación de la enzima LDH en los sobrenadantes de los cultivos (de línea y primarios), no se detectó aumento de la toxicidad. Todos estos datos permiten afirmar que las disminuciones de ARN-VIH en el sobrenadante de los cultivos celulares se deben a efectos específicos de los ARNsi y no a toxicidad celular. Posteriormente, se hicieron ensayos de transfección cuantificados por citometría de flujo. Se utilizó el ARNsi anti-VIH, p24-ARNsi marcado con Cy3, acompañado con el dendrímero 2G-NN16. Las transfecciones se realizaron en U87-MG a 3 y 18 horas con los índices (+/-) de 2,4 y 8. A las 3 horas se obtuvo un 55% de transfección en las células correspondientes al índice 8, mientras que el mayor porcentaje de transfección (85%) se observó a las 18 horas y correspondió al índice 8. Se comprobó la presencia del ARNsi en el citoplasma celular mediante ensayos de IFI a 3 horas posttransfección.

Para estudiar la capacidad del dendriplex de atravesar la BHE, se realizó un ensayo de transfección con células bMVEC-B. Para todos los análisis, la confluencia de la BHE fue del 100%, determinada por medidas de resistencia eléctrica transepitelial. En la zona basolateral de la BHE se sembraron U87-MG. En el ensayo se compararon los datos obtenidos por citometría de flujo de la transfección de U87-MG a 5 y 72 horas con sip24-FITC frente a 2G-NN16-sip24-FITC. Se obtuvieron altos porcentajes de transfección a 72 horas y nulos a 5 horas, lo cual indicó el paso del dendriplex a través de la monocapa.

Para estudiar la funcionalidad del ARNsi vehiculado con el dendrímero 2G-NN16 se realizaron ensayos de inhibición de la enzima GADPH en células U87-MG. Se obtuvieron valores de inhibición, cuantificados por PCR cuantitativa, del 31% y 37%, tanto con el ARNsi solo como con el dendriplex, referenciados a los valores obtenidos en el punto siRandom. Se realizaron ensayos de inhibición a 72 horas del ARN del VIH en sobrenadantes de cultivo de U87-MG infectados con los aislados virales R5-VIH-Bal y X4-VIH-NL4,3. Los mayores valores de inhibición correspondieron al dendriplex sip24/2G-NN16, índice 1:8 y a una concentración de sip24 de 250 nM, y fueron de un 85% para los aislados X4 y de un 40% para los virus R5.

Como conclusión podemos decir, según los resultados obtenidos, que el dendrímero carbosilano 2G-NN16 tiene grandes cualidades como transfectante en astrocitos humanos y de transportar ARNsi a través de la BHE. En este trabajo demostramos que el ARNsi vehiculado por el dendrímero reduce la replicación viral tanto de aislados X4 como de R5.

La respuesta inmune es necesaria para una quimioterapia metronómica eficaz

O. Graciela Scharovsky

Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Argentina



Scharovsky describe para SIIC su artículo editado en *Oncology Research* 18(11-12): 601-605, 2010.
La colección en papel de *Oncology Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Biosis, CABS (Current Awareness in Biological Sciences), Current Contents/Life Sciences, Index Medicus, Medlars, Medline, Research Alert, Science Citation Index, Science Search y SIIC Data Bases.



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

Rosario, Argentina (especial para SIIC).

La importancia del cáncer, tanto desde el punto de vista de la salud individual como de la salud pública ha impulsado desde el siglo pasado una intensa actividad de investigación en el terreno de la terapéutica oncológica. En la actualidad, la quimioterapia del cáncer constituye, junto con la cirugía y la radioterapia, uno de los pilares fundamentales para el tratamiento de los tumores. La introducción de la dosis máxima tolerada (DMT) como el procedimiento estándar en el tratamiento de diversos tipos de tumores, hizo necesario intercalar períodos de descanso entre las dosis administradas para permitir que el paciente se recupere de los efectos tóxicos de tales dosis. Estas interrupciones favorecen el crecimiento de células tumorales más malignas, por lo que el éxito inicial en la inhibición del crecimiento tumoral se revierte hacia el crecimiento de tumores más malignos.

Un punto de quiebre de esta filosofía terapéutica puede establecerse en el año 2000, cuando se planteó que el cáncer es una enfermedad crónica y como tal debería tratarse.¹ Simultáneamente y con el objeto de evitar las características negativas del abordaje quimioterapéutico tradicional, varios laboratorios, incluido el nuestro, comenzaron a estudiar una nueva modalidad terapéutica, bautizada por D. Hanahan como terapia metronómica.² Esta denominación hace referencia, principalmente, al esquema de administración que consiste en el tratamiento crónico, igualmente espaciado, con dosis bajas de diferentes drogas, sin períodos extendidos de descanso. Los iniciadores de esta modalidad terapéutica, que implicó un cambio en el razonamiento biológico para el tratamiento del cáncer, fueron Folkman y Kerbel.^{3,4} Ellos demostraron que muchas de las drogas quimioterapéuticas utilizadas habitualmente pueden tener efecto antitumoral cuando son administradas en dosis bajas, crónicamente, aun en tumores que son resistentes a dichas drogas. Este efecto se debe a que la droga ataca al tumor indirectamente, eliminando las células endoteliales, células que forman los vasos sanguíneos que alimentan el tumor y sin los cuales éste no puede crecer. Es decir, que dosis bajas de una droga, la cual probablemente no tendrá efecto tóxico sobre la célula tumoral, sí lo tiene sobre las células que constituyen los vasos sanguíneos. Por lo tanto, las células tumorales morirán, o bien no podrán proliferar, por falta de oxígeno, de nutrientes, o de ambos. Con este ra-

zonamiento y las correspondientes demostraciones experimentales⁵⁻⁷ se estableció el carácter antiangiogénico de la quimioterapia metronómica (QTM).

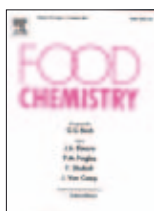
La ciclofosfamida (Cy) es una de las drogas quimioterapéuticas más utilizadas en el tratamiento del cáncer y una de las primeras empleadas en QTM.³ En las terapias estándar, la Cy presenta, conjuntamente con el efecto antitumoral, varios efectos secundarios entre los cuales la inmunodepresión ocupa un lugar importante. Sin embargo, administrada en dosis bajas ejerce el efecto contrario. En nuestro laboratorio, previamente demostramos que la administración de una dosis baja y única de Cy tiene efecto antimetastásico, el cual podría deberse a la modulación de la respuesta inmune del animal portador del tumor.⁸⁻¹¹ Este resultado, sumado al efecto antitumoral logrado en el modelo de linfoma B de rata L-TACB, tratado metronómicamente con Cy,¹² nos llevó a preguntarnos si la QTM no estaría modulando la respuesta inmune del hospedero, contribuyendo así al efecto clínico obtenido con el tratamiento. Con el objeto de contestar este interrogante utilizamos la siguiente estrategia: efectuamos una prueba de provocación simultáneamente con L-TACB a las ratas endocriadas "e" que es la línea de animales en la que apareció el tumor (modelo singeneico), que presentan un sistema inmune normal, y a ratones "nude" congénitamente atímicos, incapaces de desarrollar una respuesta inmune específica (modelo xenogeneico), y los sometimos al tratamiento metronómico con Cy (3 veces/semana con 10 mg/kg de peso corporal de Cy i.p.). El comportamiento de los tumores tratados en ambos modelos fue muy diferente. Mientras que el 100% de los tumores de las ratas con sistema inmune normal comenzaron a ser rechazados a partir de los 7 días, los tumores que estaban creciendo en un hospedero sin posibilidad de desarrollar una respuesta inmune adaptativa siguieron creciendo y ninguno de ellos fue rechazado. También se demostró que el efecto antitumoral de QTM con Cy podría deberse, al menos en parte, a la reducción de la concentración sérica de interleuquina-10 (IL-10) inducida por el tratamiento. También observamos que los tumores de los ratones "nude" tratados crecían más lentamente que los controles sin tratar. Este efecto de la terapia, independiente de la respuesta inmune, estaría causado por la acción inhibitoria que la QTM con Cy ejerce sobre los vasos sanguíneos tumorales, demostrada previamente.¹⁵ Estos resultados, sumados a los de Ghiringhelli,¹⁶ señalan que el efecto terapéutico de la QTM con Cy podría deberse, en parte, a la estimulación del sistema inmune.

La QTM brinda la posibilidad de un tratamiento crónico, dadas las dosis bajas que se utilizan, a la vez que presenta una escasa toxicidad, característica fundamental para poder mantener el tratamiento a lo largo del tiempo. Nuestra experiencia preclínica con Cy, sumada a la incipiente experiencia clínica, sugiere que podría existir una ventana terapéutica para el tratamiento del cáncer, cuyo mecanismo de acción principal sería su acción contra la célula endotelial, además de la capacidad de regular o modular la respuesta inmune antitumoral.

Evolución de residuos de fungicidas durante la elaboración de cerveza

Simón Navarro García

Universidad de Murcia, Murcia, España



Navarro García describe para SIIC su artículo editado en *Food Chemistry* 124(1):278-284, Ene 2011.
La colección en papel de *Food Chemistry* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Biosis, Biotechnology Abstracts, CAB Abstracts, Chemical Abstracts, Chemical Engineering, Current Contents, Embase, EMBiology, Food Science and Technology Abstracts, Global Health, Nutrition Abstracts, Publications in Food Microbiology, SciSearch, Science Citation Index, Scopus y SIIC Data Bases.



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

Murcia, España (especial para SIIC)

La principal pretensión de todas las políticas de control sanitario es que todo alimento que llegue al consumidor sea seguro, libre de contaminaciones que supongan una amenaza para la salud. La finalidad del enfoque comunitario integrado de la seguridad alimentaria es garantizar un

elevado nivel de seguridad alimentaria, salud animal, bienestar animal y fitosanidad en el interior de la Unión Europea gracias a la aplicación de medidas coherentes de la granja a la mesa y un seguimiento adecuado, al tiempo que se asegura el funcionamiento efectivo del mercado interior.

Consecuencia directa de los imprescindibles y diversos tratamientos con productos fitosanitarios durante el período vegetativo de la cebada es la aparición de residuos de plaguicidas; estos pueden encontrarse en mayor o menor concentración dependiendo de factores diversos, tales como el tipo de producto empleado, la formulación utilizada y la dosis de tratamiento, el tiempo transcurrido entre la aplicación del producto y la recolección, el plazo de seguridad del producto empleado o el efecto de los factores climáticos (insolación, lluvias, etc.). Si la uva o la cebada (o cualquier otro cereal que se utilice como adjunto) contiene residuos de plaguicidas, estos pueden pasar primero al mosto y posteriormente a la cerveza, aunque la extensión del proceso depende en gran manera del tipo de elaboración a realizar. Según si se trata de cerzas de alta o baja fermentación, elaboración con doble malta, etc.,

el proceso es sensiblemente distinto. Estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación así lo han demostrado. En este sentido, se ha puesto de manifiesto que determinados insecticidas, fungicidas y herbicidas pueden llegar desde la cebada hasta el mosto, con la posibilidad de alterar algunos de ellos el proceso fermentativo y modificar en consecuencia las características organolépticas de la cerveza.

En este trabajo se ha estudiado el destino y comportamiento de cinco fungicidas triazólicos (ciproconazol, diniconazol, epoxiconazol, flutriafol y tebuconazol) durante las distintas etapas de elaboración de la cerveza: malteado, maceración y cocción del mosto. Los compuestos azólicos (triazoles e imidazoles), fungicidas usados normalmente en la viña y cebada, son capaces de inhibir la biosíntesis de esteroides, compuestos estos esenciales para el desarrollo de las levaduras en medios anaeróbicos, al actuar inhibiendo a la enzima lanosterol 14-alfa-demetilasa en el complejo enzimático citocromo P450. El resultado es la inhibición de la conversión de lanosterol a ergosterol, con la consiguiente acumulación de precursores y una pérdida de la integridad de la membrana fúngica. Esta inhibición puede provocar alteraciones en la dinámica fermentativa y, en consecuencia, modificar las características organolépticas del producto final obtenido, vino o cerveza.

La determinación analítica de los niveles residuales de los compuestos estudiados se realizó mediante cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC-MS).

Los resultados obtenidos, a nivel de laboratorio, indican que los compuestos más solubles en agua son eliminados en mayor proporción durante la etapa de remojo de la cebada, mientras que las etapas de germinación, secado y tostado también contribuyen a disminuir su contenido residual, aunque en menor proporción. El porcentaje remanente de residuos tras el proceso de malteado osciló entre el 30% y el 40% de la cantidad inicial en cebada.

El proceso de maceración de la malta elimina una gran proporción del contenido residual, principalmente a través del bagazo, ya que una gran parte de los fungicidas queda retenida en este subproducto del proceso. Si bien esto es importante desde el punto de vista toxicológico, hay que hacer constar que este importante subproducto de la industria cervecera se utiliza preferentemente en alimentación animal. Además, hay que tener en cuenta que la degradación de los fungicidas estudiados durante el almacenamiento del bagazo es mínima, con lo que los residuos podrían ingresar en el organismo humano por ingestión de tejido animal contaminado.

Con respecto al proceso de cocción del mosto dulce, la disipación de los niveles residuales es mínima, debido a la termorresistencia a la degradación de los compuestos estudiados.

Por último, hay que destacar que los factores de transferencia calculados fueron en todos los casos inferiores a 1, lo que indica la ausencia de un efecto de concentración.

Gestión de riesgos de calidad en el proceso de manufactura de un planticuerpo para la producción de vacunas

Lorely Milá Cáceres

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba



Milá Cáceres describe para SIIC su artículo editado en *Latin American Journal of Pharmacy* 29(3):383-392, May 2010. La colección en papel de *Latin American Journal of Pharmacy* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007. Indizada en Biosis, Chemical Abstracts Service, Embase/Excerpta Medica, International Pharmaceutical Abstracts Service, International Pharmaceutical Technology & Product Manufacture Abstracts, Lilacs, Latindex, Periodica (Index of Latin American Scientific Journals) y *SIIC Data Bases*.



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

La Habana, Cuba (especial para SIIC)

La elaboración de productos biofarmacéuticos en las plantas transgénicas es una opción prometedora para alcanzar mayor cantidad de productos necesarios para el tratamiento de muchas enfermedades humanas.¹⁻⁶ Sin embargo, este campo científico aún carece de directrices específicas aprobadas en relación con los puntos a considerar para la fabricación y aplicación de estos productos.⁷⁻⁹ En tal sentido, la aplicación de nuevos procesos de fabricación y sistemas de calidad basados en la Gestión de Riesgos es reconocida como algo de primordial importancia en la industria biofarmacéutica actual.¹⁰ Ante la elevación de los estándares de calidad a nivel mundial^{10,11} y los preceptos de los países de alto nivel de desarrollo ante el uso masivo de animales de laboratorio para la obtención de anticuerpos, se hizo imprescindible la obtención, por primera vez, del Registro Sanitario para la producción del primer anticuerpo expresado en plantas transgénicas para la elaboración de una vacuna de aplicación en seres humanos (planticuerpo HB-01), y fue necesaria la fabricación de lotes con alta consistencia, seguridad biológica y eficacia, basados en herramientas proactivas de Gestión de Riesgos de Calidad.

El proceso de identificación de riesgos se llevó a cabo mediante un diagrama de causa/efecto (Ishikawa) combinado con la técnica de tormentas de ideas. La lista de causas de los riesgos potenciales se agruparon en varios grupos de la siguiente manera: personal (36.6%), procedimientos (23.3%), equipamiento (13.3%), materiales (16.6%) y medio ambiente (10%). Sin embargo, se conoce que las herramientas básicas de la tormenta de ideas y del diagrama causa/ efecto no miden los nive-

les de probabilidad de aparición y gravedad de las causas de los riesgos, por lo que se aplicó el método de análisis del modo y efecto de las fallas (AMEF)^{10,12} como herramienta avanzada cuantitativa de los riesgos de calidad, para cada una de las etapas fundamentales del proceso de producción del planticuerpo HB-01 (PHB-01).

En la etapa de producción de biomasa, el mayor valor obtenido fue de 230 y el más bajo, de 11. La mayoría de los riesgos en esta etapa fueron de bajo impacto y constituyen oportunidades de mejora para el proceso de producción. Estos riesgos sólo afectaban la cantidad de biomasa y no la calidad de la molécula.

En el análisis del proceso de purificación del PHB-01 los riesgos de mayor nivel de riesgo potencial (NPR) fueron: errores en los procedimientos de filtración estéril (NPR 230) y el empaque incorrecto de la columna de afinidad de proteína A (paso sólido de eliminación de virus (> 4 logs)¹³⁻¹⁵ y de las columnas cromatográficas (NPR 170).

El paso de inmovilización de proteínas en las matrices cromatográficas es una técnica poderosa para obtener proteínas de alta pureza.¹⁶⁻¹⁸ El análisis de los principales riesgos potenciales en el proceso de inmovilización del PHB-01 demostró la fortaleza de su diseño, porque el mayor valor de NPR fue de 50 y el más bajo, de 6.

En resumen, la aplicación de la Gestión de Riesgos de Calidad –por primera vez en el mundo– al diseño del proceso de producción del un planticuerpo obtenido a partir de plantas transgénicas, permitió una evaluación proactiva y objetiva del tipo, frecuencia y consecuencias de riesgos potenciales que afectarían la calidad del producto PHB-01 y su proceso de manufactura. El PHB-01 obtenido con el proceso de fabricación diseñado con la aplicación de la Gestión de Riesgos de Calidad cumplió con las especificaciones de calidad preestablecidas y los criterios de caracterización, lo cual permite contar con un producto de calidad y de menor riesgo de contaminación con agentes patógenos de ratón.

Esta aplicación de la Gestión de Riesgos de Calidad trajo como resultados mayores rendimientos en el procesos de manufactura del PHB-01 y disminución de los costos por concepto de rechazos, lo que permitió disponer de las suficientes dosis de la vacuna contra la hepatitis B para continuar los programas de vacunación y las exportaciones.

Además, constituyó una alternativa real para la comercialización de la vacuna HerberBiovac HB en países del primer mundo. También dimensionó el uso de los anticuerpos para obtener productos farmacéuticos, aplicación que está restringida por el alto costo y las limitaciones éticas y regulatorias de la producción de Acm's en biorreactores y animales.

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

Presentación inusual de un meningioma primario múltiple intratorácico



Zhi Li

Department of Pathology, Sun Yat-sen University, First Affiliated Hospital, Guangzhou, China

Introducción

Los meningiomas son tumores frecuentes. De acuerdo con la clasificación de los tumores del sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2007, representan entre el 13% y el 20% de las neoplasias intracraneales en adultos.¹ La aparición de meningiomas primarios extracraneales y extraespiniales es infrecuente. La mayoría de los meningiomas que aparecen fuera del sistema nervioso central (SNC) fueron vistos en la región de la cabeza y el cuello,² pero se notificaron algunos casos raros en el pulmón, la región pelviana, el pie, la piel o el retroperitoneo.³⁻⁵ Los meningiomas ectópicos mediastínicos son extremadamente raros y hasta ahora se han descrito unos pocos casos en la bibliografía anglosajona.^{6,7}

Aquí presentamos un caso único de meningioma ectópico en un varón de 46 años. En contraste con los casos previamente descritos, el nuestro presenta lesiones multifocales ubicadas en el pulmón y en el mediastino posterior, respectivamente. Sin embargo, no existen datos clínicos o histológicos que revelen que una de las lesiones es agresiva localmente o que una es metástasis de la otra. Por lo que sabemos, éste es el primer informe de un meningioma primario ectópico multifocal en distintas regiones anatómicas del cuerpo humano. Se discuten los aspectos clínicos e histológicos de estas lesiones multifocales así como su histogénesis y los diagnósticos diferenciales.

Caso clínico

Se internó en nuestro hospital a un varón de 46 años que refería fatigarse ante esfuerzos mínimos y dolor torácico de 6 meses de evolución. Al momento del examen físico de ingreso, el paciente se hallaba en buen estado general. La tomografía computarizada (TAC) demostró la presencia de una masa paravertebral de 4.1 x 3.0 cm en el mediastino posterior derecho a la altura de T5-T6. Además se halló una masa nodular ovoide de 1.4 cm en el lóbulo superior del pulmón izquierdo. Al paciente se le realizó una tomografía por emisión de positrones corporal total con tomografía computarizada simultánea (PET/TAC) para confirmar la presencia de otras áreas comprometidas. Se le inyectaron 10 milicuries de ¹⁸F fluorodesoxiglucosa (FDG) y se realizó el rastreo en todo el cuerpo tras haber transcurrido un tiempo de captación de 60 minutos.

El estudio de PET/TAC con FDG reveló que la lesión mediastínica tenía un valor de captación máxima estandarizada (SUV, por sus singlas en inglés) de 3.8. La masa nodular pulmonar presentó un SUV de 1.1. Ambas lesiones presentaban límites netos con respecto de los tejidos circundantes. No se hallaron lesiones detectables en las regiones intracraneal e intraespinal, ni tampoco se encontraron metástasis ganglionares en el estudio de PET/TAC corporal total (Figura 1).

El paciente fue sometido a una toracotomía para la resección del tumor. La masa mediastínica era de 4 cm de diámetro, como fuera vista en la TAC, y de color hueso. La lesión pulmonar era elástica y de aproximadamente 1.5 cm de diámetro. Las masas fueron ressecadas en forma completa y no hubo complicaciones posoperatorias. El paciente no recibió tratamiento adyuvante. El seguimiento se realizó durante 12 meses sin ningún tipo de es-

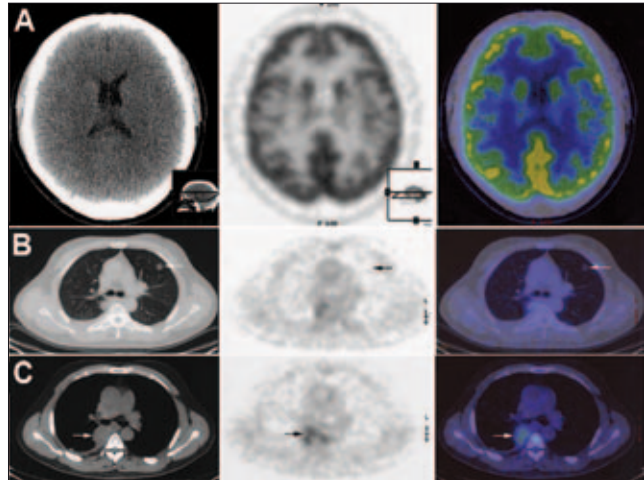


Figura 1. TAC (izquierda), PET (medio) y las imágenes de fusión (derecha) mostraron las lesiones multifocales que comprometen el pulmón y el mediastino posterior. (A) en estudio de PET/TAC, no se hallaron lesiones intracraneales. (B) Una masa nodular ovoide en el lóbulo superior del pulmón izquierdo (flecha blanca); el SUV de la masa en el PET fue similar al tejido pulmonar normal circundante (flecha negra). (C) Una masa redondeada bien delimitada ubicada en el mediastino posterior derecho a nivel de T5-T6 de aproximadamente 4.0 cm de diámetro (flecha blanca); la masa presenta un SUV mayor que el del tejido circundante en el estudio de PET.

tudio por imágenes y no se encontraron signos de recurrencia o metástasis durante este período.

Al examen microscópico, las piezas obtenidas del pulmón y del mediastino presentaban los mismos hallazgos histológicos. Ambas lesiones poseían una cápsula fibrosa y estaban compuestas por láminas de células fusiformes organizadas en haces paralelos, estoriformes y entrelazadas en una matriz rica en colágeno. En algunas áreas, las células tumorales formaban un sincicio sin límites celulares precisos. Los núcleos eran lisos y ovales o redondos, ocasionalmente se observaron inclusiones. Ninguno de los tumores presentó pleomorfismo ni imágenes mitóticas. Ocasionalmente se observaron depósitos espirales de células meningoendoteliales y cuerpos de psammoma. Los tumores no presentaron áreas necróticas ni invasión de la cápsula, como tampoco se observaron signos metastásicos o de invasión vascular. Los estudios de inmunohistoquímica mostraron que las células eran positivas en forma difusa para vimentina y EMA. Se observó la presencia de señales positivas focales con la marcación para CD34 y proteína S-100, pero que no marcaron con CD117, Bcl-2, CD99, células mesoteliales, calretinina y citoqueratina (AE1/AE3). El índice de marcación MIB-1 (ki-67) fue aproximadamente de un 1%, tanto en el tumor mediastínico como en el pulmonar (Figura 2). Sobre la base de los hallazgos presentados, se realizó el diagnóstico de meningioma primario ectópico multifocal de variedad fibroblástica.

Discusión

Los meningiomas son tumores frecuentes en el SNC y la mayor parte de ellos se presentan como una masa intracraneal o intraespinal adherida a la duramadre. Los meningiomas ectópicos primarios fuera del sistema nervioso central son extremadamente infrecuentes y tienen una incidencia de 0.9% a 2.0% en algunos estudios. Algunos trabajos describieron las características morfológicas, ul-

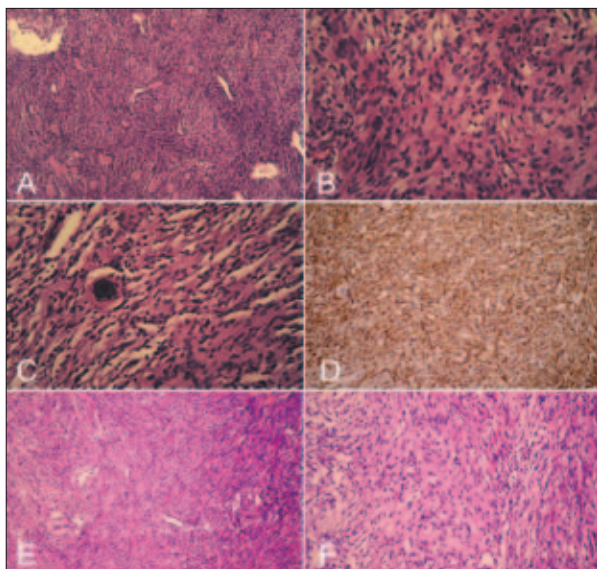


Figura 2. Fotomicrografía de las lesiones mediastinal y pulmonar. (A) La masa presenta proliferación de células fusiformes organizadas en fascículos paralelos y estoriformes. (B) En algunas áreas de la masa, el tumor forma un sincicio con límites celulares imprecisos. (C) Infrecuentemente se observan cuerpos de psammoma en el tumor entero. (D) Las células tumorales fueron positivas en forma difusa para EMA. (E) La masa pulmonar estaba compuesta de láminas densas de células fusiformes, y (F) las células tumorales presentaban características histológicas poco significativas sin pleomorfismo nuclear, mitosis activa ni necrosis. (A-D): lesión mediastinal; E-F: lesión pulmonar. A-E, tinción con hematoxilina y eosina con al aumento original a 100 aumentos; B-C, tinción con hematoxilina y eosina con 400 aumentos; D, técnica de inmunohistoquímica con 100 aumentos).

traestructurales e inmunohistoquímicas de los meningiomas ectópicos primarios; sin embargo, no se han aclarado los mecanismos que conducen al desarrollo tumoral.

La migración de células de la aracnoides se apoya en las vainas de los nervios craneales. Sería posible que la proliferación extradural y el crecimiento de restos embrionarios de las células de la aracnoides fueran responsables de la histogénesis del meningioma ectópico.⁸ Sin embargo, algunos investigadores creen que estos tumores se originan en las células mesenquimáticas o las células de Schwann, las que se diferencian hacia células meningoendoteliales.⁹ En este caso, las lesiones multifocales del meningioma ectópico fueron encontradas en diferentes sitios anatómicos, pero próximos a la línea media del cuerpo. Postulamos que esas lesiones podrían ser derivadas de células de la aracnoides extradurales ectópicas durante la embriogénesis. No obstante, se deberá investigar el mecanismo preciso involucrado en la histogénesis de los meningiomas fuera del SNC, en especial en aquellos meningiomas con lesiones multifocales.

En este caso, más allá de la ubicación diferente de las lesiones, los hallazgos histológicos fueron muy similares a los meningiomas benignos del SNC correspondientes al grado I de la OMS. Sin embargo, es difícil confirmar si una lesión es una metástasis de la otra o no. No hubo indicios clínicos ni radiológicos de alguna lesión intracraneal o intraespinal. El estudio con PET-TAC con FDG también mostró que el SUV fue bajo en ambas lesiones. En particular, el nódulo pulmonar presentó un SUV similar al del tejido pulmonar

normal, lo cual indica que se trataría de una lesión de características benignas.

Además, los hallazgos quirúrgicos y patológicos sugieren que las lesiones presentaban un patrón de crecimiento no invasivo con características histológicas poco significativas. Sobre la base de estos hallazgos preferimos hacer el diagnóstico de meningioma primario ectópico multifocal del pulmón y del mediastino posterior, más que meningioma primario ectópico con diseminación torácica. En pocos casos se describieron metástasis pulmonares, esplénicas y renales de meningiomas metastásicos benignos provenientes de tumores primarios intracraneales.¹⁰ No obstante, de acuerdo con nuestro análisis de la bibliografía, no existe ningún trabajo que presente un meningioma metastásico extracraneal derivado de un meningioma ectópico benigno metastatizante. De hecho, deberá esclarecerse si las lesiones presentadas en este caso provienen de una histogénesis multifocal o de un meningioma ectópico benigno metastatizante.

En este caso, los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos avalan que se trata de un meningioma infrecuente y diferente. En vista de la rareza del meningioma primario ectópico multifocal, los principales diagnósticos diferenciales eran el tumor fibroso solitario de la pleura, el mesotelioma y los tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (TMVNP). Todos ellos pueden surgir desde el tórax, con predominio de células fusiformes y en ocasiones podrían tener agresividad local y metástasis a distancia. Sin embargo, el tumor fibroso solitario habitualmente presenta bandas eosinófilas de colágeno y en la inmunohistoquímica es fuertemente positivo para vimentina, CD34 y Bcl-2 y negativo para EMA o proteína S-100. Los TMVNP son tumores de células fusiformes infrecuentes en el mediastino y el pulmón. Histológicamente podrían presentar depósitos espiralados y cuerpos de psammoma, los que también se hallaron en este caso. Los TMVNP suelen ser positivos para la proteína S-100, la cual es variable en los meningiomas. Pero, en este caso, el tumor de células fusiformes era liso y sin pleomorfismo nuclear ni mitosis activa, lo cual suele presentarse en los TMVNP. Además, la expresión simultánea de EMA y vimentina avala el diagnóstico de meningioma más que de TMVNP. El mesotelioma es un tumor frecuente en la cavidad torácica y el pulmón y presenta distintos inmunofenotipos para EMA y vimentina, pero frecuentemente muestra positividad para células mesoteliales y calretinina y es negativo para la proteína S-100.

Aquí presentamos un caso singular de meningioma primario ectópico multifocal del pulmón y del mediastino posterior. Las lesiones multifocales se hallaban bien delimitadas respecto del tejido circundante y presentaban valores bajos de captación de FDG en el estudio de PET/TAC, con características histológicas típicas semejantes al meningioma fibroblástico intracraneal correspondiente al grado I de la OMS. Esto fue descrito ocasionalmente en la bibliografía. Aún se desconoce el mecanismo preciso de origen de los meningiomas primarios ectópicos y se necesita un seguimiento a largo plazo y la investigación de un mayor número de casos para aclarar mejor las características biológicas y el resultado clínico en los meningiomas primarios ectópicos multifocales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siic.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumor of the central nervous system. 4th ed., IARC press, Lyon, pp. 164-172, 2007.
- Sanei MH, Berjis N, Mahzouni P, Naimi A. A case of neck ectopic meningioma. *Neuropathology* 28(2):157-9, 2008.
- Lockett L, Chiang V, Scully N. Primary pulmonary meningioma: report of a case and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 21(4):453-60, 1997.
- Nur S, Chuang L, Ramaswamy G. Primary extra-

- cranial meningioma of the pelvis: a light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Gynecol Oncol* 103(2):745-8, 2006.
- Hussein MR, Abdelwahed AR. Primary cutaneous meningioma of the scalp: a case report and review of literature. *J Cutan Pathol* 34(Suppl.1):26-8, 2007.
- Yang X, Gao X, Wang S. Primary mediastinal malignant meningioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 36(1):217-8, 2009.
- Palimento D, Picchio M. Meningioma of the mediastinum causing spontaneous hemothorax. *Ann Thorac Surg* 81(5):1903-4, 2006.

- Tampieri D, Pokrupa R, Melanson D, Ethier R. Primary ectopic meningioma of the neck: MR features. *J Comput Assist Tomogr* 11(6):1054-6, 1987.
- Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Horai T, Tateishi R, Nakagawa H. Primary and metastatic pulmonary meningioma. *Cancer* 67(5):1412-7, 1991.
- Cerda-Nicolas M, Lopez-Gines C, Perez-Bacete M, Roldan P, Talamantes F, Barbera J. Histologically benign metastatic meningioma: morphological and cytogenetic study. Case report. *J Neurosurg* 98(1):194-8, 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).

Leucemia mieloide crónica

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad clonal mieloproliferativa, asociada con la tirosina quinasa BCR-ABL, que resulta de la traslocación que produce el cromosoma Filadelfia [*New England Journal of Medicine* 362(24):2260-2270].

Diabetes tipo 1

El diámetro de las arteriolas retinianas se asocia con el índice glomerular, un parámetro combinado que refleja la acumulación de matriz extracelular en el mesangio y el espesor de la membrana basal glomerular. La medición del diámetro de los vasos de la retina permitiría identificar precozmente el daño renal en los pacientes con diabetes tipo 1 [*Diabetologia* 53(8):1638-1646].

Abstinencia alcohólica

Los síntomas aparecen habitualmente entre las 6 y las 24 h después de la última ingesta y pueden agruparse en 3 categorías: síntomas de excitación del sistema nervioso central (inquieta, agitación, convulsiones), síntomas de activación del sistema nervioso autónomo (taquicardia, hipertensión, náuseas, vómitos) y disfunción cognitiva [*Human Psychopharmacology* 25(3):268-275].

Tuberculosis extrapulmonar

La tuberculosis es una enfermedad muy frecuente, especialmente en países en vías de desarrollo. La tuberculosis extrapulmonar constituye el 25% de las formas de presentación, y el 10% al 35% de ésta se localiza en la cabeza y el cuello. En el 8% de los casos coexisten la tuberculosis y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [*Clinical Radiology* 65(1):73-81].

Cáncer de cabeza y cuello

La presencia de metástasis ganglionares es un factor de riesgo que se asocia con peor pronóstico en los sujetos con carcinoma escamoso de cabeza y cuello, ya que su presencia se ha vinculado con una reducción de la supervivencia global cercana al 50% [*American Journal of Otolaryngology* 31(5):315-319].

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido es una trombofilia inducida por anticuerpos, cuyas principales manifestaciones clínicas son la trombosis recurrente y las complicaciones obstétricas [*Lancet* 376:1498-1509].

Factores asociados con el pronóstico de cáncer de la cavidad bucal

Tzu Chi Medical Journal 22(2):96-102, Jun 2010



Chiayi, Taiwán

La incidencia de cáncer de la mucosa de la cavidad oral se incrementó en las últimas décadas. Entre los factores de riesgo vinculados con este aumento del número de casos se destacan el tabaquismo y el consumo de alcohol. Esta neoplasia maligna se caracteriza por evolucionar de manera agresiva localmente, con índices de recurrencia que oscilan entre el 30% y el 80%. Además, alrededor de la mitad de los pacientes consultan en estadios avanzados de la enfermedad. Se ha postulado que determinadas variables se correlacionan con mayor probabilidad de recurrencias locorregionales, las cuales podrían controlarse con mejores resultados mediante la combinación de cirugía con radioterapia posoperatoria.

En este análisis retrospectivo, los expertos efectuaron la evaluación de las historias clínicas de 54 pacientes con carcinomas de la cavidad bucal en estadio III o IV, con el objetivo de reconocer factores de riesgo asociados con la evolución de la enfermedad. Los participantes habían sido tratados con cirugía radical y radioterapia o quimiorradioterapia combinada con cisplatino y 5-fluorouracilo. Once de estos sujetos habían sido diagnosticados en estadio III y los 43 enfermos restantes presentaban metástasis en otros órganos al momento del diagnóstico. La media de edad de la cohorte de estudio fue de 53.2 años y un 92.6% del grupo estaba conformado por varones.

De acuerdo con los datos obtenidos, los autores señalan que la supervivencia global acumulada durante 3 años fue del 66%. Por otra parte, las tasas de supervivencia específica relacionada con esta afección y la de supervivencia libre de enfermedad se calcularon en forma respectiva en 69% y 58% para el mismo período. Por medio de técnicas de análisis multivariado se verificó

que la presencia de metástasis ganglionares constituía un parámetro asociado de manera significativa con la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0.005$). Del mismo modo, la extensión del margen quirúrgico por encima de 1 mm se correlacionó con un mejor pronóstico ($p = 0.04$).

El carcinoma de la mucosa de la cavidad oral se caracteriza por su pronunciada agresividad local, con altas tasas de recurrencia. Así, las recaídas locorregionales constituyen una de las principales causas de mortalidad entre los pacientes que han sido sometidos a cirugía y radioterapia. Por lo tanto, los investigadores manifiestan que el control local debe considerarse entre los objetivos de las terapias multimodales. En estudios previos se señaló que los márgenes quirúrgicos se asocian con el control de la enfermedad. En relación con esta variable y con la presencia de metástasis ganglionares (estadios N1 a N3), los autores recomiendan una terapia posoperatoria más intensiva para estos pacientes, debido a las diferencias vinculadas con el pronóstico.

De acuerdo con la información disponible en la bibliografía, la incidencia de diseminación sistémica de estas neoplasias malignas se ha establecido en 0% a 23%. En esta cohorte, solamente el 7.4% de los pacientes ($n = 4$) presentaba compromiso de otros órganos, de los cuales los pulmones eran los más afectados.

De esta manera, los autores concluyen que la existencia de metástasis ganglionares y los márgenes quirúrgicos inferiores a 1 mm se correlacionan con un peor pronóstico de los sujetos con carcinoma de la mucosa de la cavidad oral.

Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/insic.php/117282

Consumo de frutas y verduras y su relación con la incidencia de diabetes tipo 2

BMJ 341(7772):543-543, Sep 2010

Leicester, Reino Unido

A partir de una revisión sistemática se pudo concluir que el aumento de la ingesta diaria de verduras de hojas verdes disminuiría el riesgo de desarrollar diabetes (DBT) tipo 2, aunque se necesitará continuar investigando para corroborar esta teoría.

En la actualidad, la prevalencia de DBT a escala mundial es del 6.4%. Al considerar los datos de los últimos 20 años, se observa que la cantidad de personas afectadas se ha incrementado notablemente. Entre de los factores determinantes para la

* SIIC DB clasifica y produce información en tres idiomas (español, portugués e inglés). Es la única de origen iberoamericano citada junto a Medline, Science Citation Index, Embase y otras bases de renombre internacional.

** Consulte la Lista Maestra de Revistas de SIIC en www.siic.salud.com/lmrl/istamrevhtm.php

*** Ver incorporaciones en **Novedades de SIIC**: www.siic.salud.com/main/novedades/novedades_siic.htm

aparición de esta entidad se encuentra el hábito alimentario, que reviste una singular importancia ya que se trata de un factor potencialmente modificable. Estudios previos han investigado la influencia que ejercen los carbohidratos y los alimentos ricos en fibra; sin embargo, poco se ha podido concluir acerca del efecto que producen las frutas y las verduras. La tendencia actual para prevenir la DBT se inclina por la promoción de hábitos de vida saludables, entre los que se encuentran una alimentación rica en frutas y verduras. No obstante, una encuesta realizada en 2002 en el Reino Unido reveló que el 86% de las personas consumen menos de 5 frutas y verduras, cantidad mínima recomendada, mientras que el 62% consumen menos de 3 porciones.

Otras investigaciones sugieren que el consumo de frutas y verduras se asocia con un menor riesgo de padecer cáncer y enfermedades cardiovasculares. La DBT se vincula con las enfermedades cardiovasculares, independientemente de otros factores. Sin embargo, y a pesar de la extensa bibliografía al respecto, no existe información clara de que el mayor consumo de frutas y verduras pueda disminuir el riesgo de sufrir DBT. Los mecanismos mediante los cuales se produciría este efecto se basan en la teoría de que ciertos antioxidantes y fitoquímicos presentes en las frutas y verduras actuarían neutralizando los radicales libres existentes en el organismo, los cuales, aparentemente, se encuentran en las fases tempranas de varios padecimientos crónicos. En sujetos que tienen un hábito alimentario rico en frutas y verduras pudo observarse un mayor nivel sérico de carotenos y vitamina C; además, se describió una menor concentración de marcadores biológicos de estrés oxidativo.

Una revisión realizada en 2007 concluyó que el consumo de 3 o más raciones de frutas y verduras no se asoció con una reducción sustancial del riesgo de padecer DBT. En esta oportunidad se llevó a cabo una revisión sistematizada y metanálisis, para los cuales se utilizaron los registros bibliográficos de Medline, Embase, CINAHL, *British Nursing Index* y *Cochrane Library*. Fueron incluidos estudios de cohorte prospectivos, cuya variable principal fuera la incidencia de DBT y que analizaran de forma independiente el consumo de frutas y verduras.

Finalmente, se analizaron 6 estudios, de los cuales 4 proveyeron información específica acerca del efecto de las verduras de hojas verdes. Se ha demostrado que estas últimas disminuyen el riesgo de padecer DBT en un 14%. En cuanto a las frutas y verduras, consideradas como una variable global, no se encontró una influencia significativa en la aparición de DBT. La heterogeneidad entre los estudios genera cierta complicación en el análisis y la comparación. Hubo variaciones en los ali-

mentos considerados, los tiempos de evaluación y los parámetros para determinar las raciones de consumo. La utilización de biomarcadores como variable de medición resulta ser más objetiva en comparación con la aplicación de cuestionarios, ya que estos dependen de la subjetividad de cada individuo.

Si bien la adopción de hábitos de vida más saludables parece ser recomendable para la prevención de la aparición de la DBT, no se puede aseverar que la mayor ingesta de frutas y verduras sea un factor determinante. Aparentemente, las verduras de hojas verdes podrían ser las de mayor beneficio, si bien se requieren nuevas investigaciones para confirmar esta suposición.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insicic.php/118857

Pronóstico y tratamiento de la endocarditis infecciosa asociada con la fiebre Q

Lancet Infectious Diseases 10(8):527-535, Ago 2010



Marsella, Francia

La endocarditis provocada por *Coxiella burnetii* requiere un tratamiento prolongado con necesidad de controles serológicos periódicos, debido al riesgo de recaídas.

La fiebre Q es una zoonosis en la cual la evaluación sistemática de las válvulas cardíacas constituye un elemento relevante, dado que la endocarditis es la complicación más grave y potencialmente letal de las formas crónicas de la enfermedad.

Coxiella burnetii es una bacteria intracelular estricta, que puede multiplicarse en el medio ácido de los fagolisosomas de macrófagos y monocitos. Por otra parte, se caracteriza por su variación antigénica, la cual se vincula con la diferenciación entre las fases aguda y crónica de la fiebre Q. De este modo, un título de anticuerpos IgG contra el antígeno de fase I superior a 1:800 se asocia con un valor predictivo positivo del 98% y una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de fiebre Q crónica.

En este ensayo, los autores se propusieron la evaluación a largo plazo y la identificación de los factores pronósticos relacionados con la mortalidad, la necesidad de tratamiento quirúrgico y los cambios serológicos de los pacientes con endocarditis

por fiebre Q. Con este objetivo, llevaron a cabo un análisis retrospectivo de la base de datos del *French National Referral Centre* y obtuvieron datos tanto de los parámetros clínicos como de los resultados microbiológicos y anatomopatológicos de 103 sujetos. La media de seguimiento en la cohorte de estudio fue de 100 meses.

De acuerdo con los investigadores, el tratamiento durante 18 meses se asoció con una tasa de esterilización de las válvulas cardíacas elevada en la mayor parte de los enfermos (n = 100). Entre los principales parámetros relacionados con la mortalidad se destacaron la edad (*hazard ratio* [HR] = 1.11; p = 0.003), la presencia de accidente cerebrovascular en el momento del diagnóstico (HR = 7.09; p = 0.001), endocarditis de válvula protésica (HR = 6.04; p = 0.044) o la detección de anticuerpos IgM contra el antígeno de fase II después de un año de tratamiento (HR = 12.08; p = 0.005).

Mientras que la presencia de insuficiencia cardíaca y abscesos intracardíacos se correlacionó de manera significativa con una mayor probabilidad de tratamiento quirúrgico, se observó que el sexo masculino, la demora superior a los 12 meses para el inicio de la terapia y los títulos elevados de IgG contra el antígeno de fase I se asociaron con una peor evolución en términos de la respuesta serológica.

En otro orden, los expertos admiten que la tasa de recaídas fue más acentuada en los sujetos con endocarditis de válvula protésica (HR = 21.3; p = 0.01) o cuando el tratamiento se extendió durante menos de 18 meses (HR = 9.69; p = 0.042). En este contexto, agregan que la duración óptima de la terapia de la endocarditis por *C. burnetii* parece consistir en la administración durante 18 meses de doxiciclina e hidroxycloquinolona, si bien se propone un total de 2 años de tratamiento para los sujetos con afección de válvulas protésicas. Esta mayor duración de la terapia en este subgrupo de enfermos es similar a la descrita para otras causas de la enfermedad. Sin embargo, no existen suficientes datos científicos para recomendar el tratamiento quirúrgico en forma sistemática para la endocarditis infecciosa de válvulas protésicas en los pacientes con fiebre Q, ya que se verificó una tasa de curación serológica del 32% en estos enfermos, de modo independiente de la implementación de la cirugía.

Se sugiere además efectuar determinaciones serológicas periódicas durante 5 años, en función del mayor riesgo de recaídas. Se recomienda prolongar el uso de antibióticos sólo en los sujetos con ausencia de descenso en los títulos de IgG e IgA contra el antígeno de fase I o ante la falta de negativización de los anticuerpos IgM contra el antígeno de fase II después de un año de terapia.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insicic.php/117762

Confirman la eficacia y seguridad del abordaje mixto de los aneurismas aórticos toracoabdominales

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery
38(3):299-304, Sep 2010



Osaka, Japón

Los protocolos mixtos de reparación de los aneurismas aórticos toracoabdominales (AATA) se asocian con resultados satisfactorios, a pesar de que se advierte la necesidad de un seguimiento estricto cuando se efectúan procedimientos de *bypass* de arterias viscerales.

La terapia quirúrgica convencional de los AATA es compleja, con una mortalidad perioperatoria que supera el 20% y la posibilidad de complicaciones posquirúrgicas graves que comprometen la calidad de vida de los pacientes afectados. En la actualidad, se dispone de estrategias de tratamiento endovascular, las cuales se vinculan con un menor nivel de invasividad y con una optimización de la calidad de vida, con una menor incidencia de complicaciones como la paraplejía posoperatoria.

En este contexto, los autores describen un procedimiento mixto en el cual se combinan la reconstrucción quirúrgica y un componente endovascular amplio. A tal fin, llevaron a cabo una evaluación retrospectiva de 86 casos en los cuales se practicó la reparación intraoperatoria convencional de las ramas viscerales de la aorta y la resolución endovascular del aneurisma por vía femoral o por acceso a la arteria ilíaca primitiva. Con el objetivo de evitar las lesiones secundarias de la médula espinal, la cirugía se acompañó con técnicas de drenaje de líquido cefalorraquídeo para mantener una presión local cercana a los 10 mm Hg. El promedio de la duración del procedimiento quirúrgico completo se estimó en 386 minutos y, en algunos casos, se optó por efectuar la inserción de la prótesis endovascular en un segundo tiempo inmediato.

De acuerdo con los expertos, la media de edad de la población fue de 71.6 años, con un predominio de sujetos de sexo masculino (62%). La prevalencia de enfermedad vascular degenerativa aórtica fue del 55%, mientras que la proporción de individuos con síndrome de Marfan se estimó en 31%. Una cantidad importante de pacientes presentaban comorbilidades relevantes, entre las que se destacan la enfer-

medad coronaria (25.6%), el antecedente de cirugía cardiovascular previa (33.7%) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (18.6%).

Por otra parte, no se describieron casos de paraplejía posoperatoria o de migración de la prótesis endovascular durante el seguimiento de los pacientes. La tasa de letalidad a los 30 días alcanzó el 2.3% ($n = 2$, incluidos un caso de necrosis por obstrucción de la arteria mesentérica superior y una infección de la endoprótesis en el contexto de una fístula duodenal). La complicación más frecuente fue la fuga hemorrágica hacia el saco aneurismático (*endoleak*), con una incidencia del 10.5%. Los investigadores afirman que, después de una media de seguimiento de 88.5 meses, la tasa de supervivencia global se calculó en 94.8%, 85.8% y 66.6% a los 2, 5 y 10 años, en orden respectivo. Los autores atribuyen la adecuada permeabilidad de las endoprótesis, entre otros factores relevantes, a la utilización de injertos de forma cruzada para la realización del *bypass* a nivel de las arterias viscerales. Hacen hincapié en la utilidad de estas técnicas para evitar las complicaciones neurológicas graves en el período posoperatorio. En otro orden, la elección entre llevar a cabo el procedimiento convencional y la inserción de la endoprótesis en un único tiempo quirúrgico o en 2 etapas inmediatas y sucesivas se fundamenta en cada caso individual y en función del potencial riesgo de ruptura y de complicaciones posoperatorias.

De este modo, sobre la base de los resultados verificados a corto plazo y durante el seguimiento, los expertos aseguran que el abordaje quirúrgico mixto es una estrategia que puede considerarse un tratamiento de elección para los AATA en sujetos de alto riesgo, con necesidad de un control adecuado de la reparación de las ramas viscerales.

Información adicional en
www.siiisalud.com/dato/insic.php/119053

Evolución y tratamiento del cáncer en nonagenarios

Critical Reviews in Oncology Hematology
75(2):160-164, Ago 2010

Tampa, EE.UU.

Los pacientes nonagenarios con cáncer presentan bajos índices de mortalidad asociados con el tratamiento, si bien en este grupo poblacional las segundas neoplasias se caracterizan por una frecuencia elevada.

El envejecimiento poblacional se vincula con un incremento de la proporción de individuos de más de 85 años. Por otra parte, la incidencia de cáncer aumenta con la edad, por lo cual se estima una mayor prevalencia de enfermedades neoplásicas en este grupo etario. De todos modos, se



Conceptos y cifras

Acromegalia

La acromegalia se asocia con un riesgo incrementado de mortalidad, y los eventos cardiovasculares son la primera causa de muerte entre estos pacientes [*European Journal of Endocrinology* 162(5):879-886].

Antiepilépticos e inmunoglobulinas

Los fármacos antiepilépticos pueden asociarse con una reducción significativa de la concentración sérica de la IgA y de la IgG. El trastorno parece ser más frecuente con la carbamazepina respecto del fenobarbital y del valproato de sodio [*Acta Neurologica Belgica* 110(1):65-70].

Albuminuria

La nefropatía diabética es responsable de más del 45% de los casos de enfermedad renal en estadio terminal en los Estados Unidos. En la actualidad se sabe que en el momento en que la albuminuria se vuelve detectable ya existe un daño estructural renal significativo [*New England Journal of Medicine* 361(1):40-51].

Anticonvulsivos

La pregabalina es una droga anticonvulsiva, analgésica y ansiolítica que actúa mediante su unión a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje, y se encuentra indicada para el tratamiento de los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada [*British Journal of Clinical Pharmacology* Jul 2010].

SOP y riesgo cardiovascular

El síndrome de ovarios poliquísticos es un factor de riesgo cardiovascular. Aunque las intervenciones a corto plazo reducen el riesgo de diabetes y de eventos cardiovasculares, la información al respecto no es concluyente y por el momento no hay indicios firmes que avalen un determinado enfoque profiláctico y terapéutico para estas pacientes [*Diabetic Medicine* 27(5):498-515].

Pregabalina y gabapentín

La pregabalina y el gabapentín son compuestos derivados del ácido gamma aminobutírico (GABA) y comparten efectos antiepilépticos, analgésicos y ansiolíticos [*Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 107(5):883-886].

Fibrosis miocárdica

Se ha demostrado en múltiples estudios que el grado de fibrosis evaluado por resonancia magnética cardíaca con aumento de contraste está relacionado con una mayor frecuencia de taquiarritmias y un mayor riesgo de muerte súbita, incluso en pacientes asintomáticos [*Revista Portuguesa de Cardiologia* 29(1):79-93].

dispone de pocos datos científicos acerca de las estrategias terapéuticas apropiadas en los sujetos de edad avanzada.

En este contexto, los autores se propusieron la revisión retrospectiva de las historias clínicas de los enfermos de al menos 90 años que consultaron al *Moffitt Cancer Center* entre 1993 y 2006. Se obtuvo información relacionada con los esquemas terapéuticos y la evaluación diagnóstica de un total de 177 individuos con cáncer activo.

De acuerdo con los investigadores, los tratamientos aplicados de manera inicial incluían la cirugía (37%), la quimioterapia (12%), la radioterapia (16%), las terapias hormonales (11%) y los tratamientos dirigidos (7%), con una menor proporción de sujetos que recibieron terapias fotodinámicas, quimiorradioterapia combinada ($n = 4$), vigilancia expectante o cuidados paliativos. La tasa de utilización de recursos terapéuticos vinculados con las medicinas alternativas fue inferior al 10%. De esta manera, los expertos manifiestan que la cirugía y la radioterapia representaron las alternativas de tratamiento más empleadas entre los nonagenarios.

La mediana de supervivencia de la cohorte de estudio fue de 1.69 años. El 23% de los participantes estaban vivos después de 4 años. En cambio, para aquellos sujetos con diagnóstico de la enfermedad en estadios tempranos (I o II), la supervivencia se calculó en 2.02 años. Para los individuos con formas avanzadas de cáncer en el momento del diagnóstico, la mediana de supervivencia global fue de 1.06 año ($p = 0.02$). Esta diferencia en la letalidad resultó más acentuada en los primeros 4 meses, con una tasa de mortalidad del 24% en los primeros 6 meses.

De todos modos, se destaca que la letalidad global asociada con las estrategias terapéuticas fue del 1.1%. Entre los motivos de estos resultados positivos, los investigadores mencionan que los pacientes incluidos en esta revisión formaban parte de una cohorte que fue tratada en función de los criterios del *Comprehensive Cancer Center de los National Institutes of Health*. Asimismo, recuerdan que, en comparación con los datos previos reunidos en el programa *Surveillance, Epidemiology and End Results*, de 1973 a 1998, la información del presente análisis se efectuó durante un período con mayores avances en la anestesia, la cirugía, la quimioterapia y el tratamiento radiante.

En otro orden, la prevalencia de una segunda neoplasia fue del 23.5%, sin datos exactos acerca de la media del intervalo entre el diagnóstico de los dos cánceres. En siete pacientes se reconoció el antecedente de un carcinoma colorrectal previo, lo que representó una proporción más elevada que la descrita en cohortes de sujetos de 70 u 80 años. La prevalencia elevada de segundas neoplasias parece vincularse con repercusiones en el seguimiento de estos pacientes.

Por lo tanto, los expertos consideran que los nonagenarios con un buen estado general pueden recibir todos los tratamientos

oncológicos disponibles, con especiales beneficios sobre la supervivencia en quienes el diagnóstico se efectúa tempranamente.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/117761

Establecen la utilidad de la colistina para la infección por bacilos multirresistentes

Scandinavian Journal of Infectious Diseases
42(4):260-265, 2010



Shanghai, China

La colistina, también llamada polimixina E, constituye una alternativa terapéutica segura para el tratamiento de las infecciones graves atribuidas a bacilos gramnegativos resistentes a múltiples antibióticos.

Las infecciones intrahospitalarias provocadas por microorganismos gramnegativos multirresistentes se han convertido en un problema relevante en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo. Entre otras, las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a antibióticos carbapenémicos se asocian con elevados índices de morbimortalidad. En diferentes ensayos se señaló que las polimixinas podrían ser una opción eficaz y segura para la terapia de las infecciones provocadas por estos gérmenes.

En este ensayo, los autores describen el análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes gravemente enfermos que recibieron colistina por vía intravenosa como alternativa terapéutica en presencia de infecciones graves por gérmenes multirresistentes. Se incluyeron 15 participantes, de los cuales se aislaron 13 cepas de *A. baumannii*, 4 de *P. aeruginosa* y 2 variantes de *K. pneumoniae*. En tres enfermos se describieron infecciones polimicrobianas, mientras que en nueve la infección comprometía más de un órgano o sistema. Los individuos afectados no habían presentado respuesta al tratamiento antibiótico empírico inicial. Se indicó en todos los casos la administración de sulfato de colistina por vía intravenosa con una media de dosis diaria de 1.28 ± 0.25 millones de unidades (6 500 UI equivalen a 1 mg) durante un promedio de 22.3 ± 6.2 días.

La media de edad de la población de estudio fue de 54 ± 10 años, con un 53.3% de varones. El promedio del puntaje de la escala APACHE II fue de 17.7 ± 4.0 puntos al inicio del tratamiento y se redujo a 14.7 ± 4.5 puntos al finalizar la administración del fármaco. Las comorbilidades de mayor

relevancia fueron el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (66.7%), el shock séptico (40%) y la insuficiencia renal aguda (20%). Los expertos aseguran que la tasa de respuesta clínica alcanzó el 73.3%, mientras que el índice de erradicación microbiológica se estimó en un 60%. La mortalidad de la cohorte de estudio fue del 20%.

En relación con los efectos adversos, no se describieron episodios de neurotoxicidad y se confirmó un caso de deterioro de la función renal en un enfermo con shock séptico y hemorragia, por lo cual no pudo atribuirse en forma exclusiva al uso de la colistina.

De este modo, los investigadores aseguran que las polimixinas parecen constituir una alternativa de tratamiento eficaz que puede reservarse para las infecciones intrahospitalarias provocadas por bacterias gramnegativas multirresistentes. En ensayos previos se publicó que la colistina se emplea con más frecuencia que la polimixina B en todo el mundo. Sin embargo, los datos relacionados con la mortalidad y la nefrotoxicidad variaron en los distintos estudios, en función de la inclusión de pacientes trasplantados, con disfunción multiorgánica previa al tratamiento y con la probable participación de las enfermedades de base en la toxicidad atribuida al antibiótico.

Asimismo, la disponibilidad de dos formulaciones diferentes (sulfato de colistina y colistimetato) se relaciona con mayores dificultades en la interpretación de los resultados. Los investigadores reconocen la imposibilidad de establecer las diferencias en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de las diferentes formulaciones sobre la base de los resultados de este análisis.

Así, en coincidencia con otros ensayos, los expertos aseguran que la administración de sulfato de colistina es una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de las infecciones graves por microorganismos gramnegativos multirresistentes.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/116922

Predictores de discapacidad en pacientes afectados por lepra

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 43(1):19-22, Ene 2010

Belo Horizonte, Brasil

Los factores de riesgo más importantes para la aparición de impedimentos físicos en pacientes con lepra son las formas clínicas lepromatosa, indeterminada y tuberculoides, en ese orden. Otro parámetro significativo es la presencia de engrosamiento de los nervios periféricos. Se necesita una estrategia más agresiva para el diagnóstico precoz de la enfermedad con el objetivo de prevenir la discapacidad subsiguiente.

La lepra se asocia con graves morbilidades, como las discapacidades físicas, las deformidades y las alteraciones psicoemocionales, que se traducen en un impacto negativo a nivel socioeconómico.

Se estima que, en la actualidad, 2 millones



Conceptos y cifras

Hepatotoxicidad

Los medicamentos sin metabolismo hepático evaluados en el ensayo (risedronato, alendronato, hidroclorotiazida, nadolol, cefdinir, cefprozil, gabapentín, metformina, cefalexina, benzonatato, cefuroxima, sotalol) no parecen asociarse con la aparición de lesión hepática inducida por fármacos [*Hepatology* 51(2):615-620].

Colitis por *Clostridium difficile*

La colitis por *Clostridium difficile* es una importante causa de morbimortalidad en niños con diagnóstico de fibrosis quística sometidos a trasplante pulmonar. Estos pacientes, habitualmente portadores de la bacteria, están expuestos a factores de riesgo desencadenantes de la colitis, como la cirugía, la internación y la inmunosupresión [*Pediatric Transplantation* 14(5):651-656].

Lumbociatalgia

La decisión de realizar una discectomía para tratar una lumbociatalgia debe ser muy bien analizada, teniendo en cuenta los posibles factores de mal pronóstico, los riesgos propios de la intervención y el agotamiento de todas las instancias menos invasivas antes de proceder a realizar la cirugía [*Journal of Neurosurgery: Spine* 12(6):666-670].

Zigomicosis invasiva

La zigomicosis invasiva es una infección oportunista poco frecuente pero muy agresiva, que se asocia con invasión vascular e infartos tisulares. Sin embargo, la incidencia se ha incrementado en los últimos años, en el contexto de la mayor supervivencia de pacientes con inmunosupresión [*Indian Journal of Pathology & Microbiology* 53(2):253-257].

Periodontitis y aterotrombosis

Las bacteriemias originadas en la cavidad oral están implicadas en la endocarditis infecciosa, la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la artritis reumatoidea, la neumonía y los embarazos con resultados desfavorables. Es posible también que estas bacteriemias sean un factor de riesgo independiente de la enfermedad aterotrombótica [*Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 88(5):510-524].

Síndrome del corazón del atleta

La actividad física intensa practicada en forma regular se asocia con modificaciones no patológicas de la morfología cardíaca, conocidas como síndrome del corazón del atleta. Diferenciar este síndrome de algunas enfermedades cardíacas potencialmente mortales constituye un problema frecuente [*British Journal of Sports Medicine (BJSM)* 44(2):148-154].

de enfermos de lepra padecen distintos niveles de discapacidad. La discapacidad por lepra se divide en 3 categorías: grado 0 (sin impedimentos ni deformidades), grado 1 (impedimentos sin deformidades) y grado 2 (deformidades y afección ocular). Se ha informado que el tratamiento con prednisona disminuye la morbilidad en el 88% de los individuos infectados.

El propósito de este ensayo fue identificar y cuantificar los factores de riesgo para discapacidad física. Se incluyeron 19 283 pacientes registrados con la enfermedad por el Sistema Nacional de Salud de Brasil entre 2000 y 2005. Todas las variables estudiadas demostraron asociación significativa con la discapacidad. Entre las formas clínicas, la lepromatosa fue la de mayor impacto, ya que aumenta 16.5 veces la probabilidad de discapacidad grado 2, mientras que la forma indeterminada la aumenta 12.8 veces. Ambas variedades se caracterizan por una respuesta inmune del hospedero que favorece un retraso en el diagnóstico de la enfermedad, ya que el bacilo se multiplica y se esparce afectando varios nervios. Las lesiones nerviosas generan deformidades e incrementan el nivel de discapacidad, consecuencias más graves de la enfermedad.

En este estudio se observó que el 95% de los pacientes con alteración de nervios periféricos presentaban discapacidad física. La frecuencia de neuropatía era mayor en sujetos de edad más avanzada y en casos de diagnóstico tardío. Si bien la detección de nervios engrosados por medio de la palpación es una medida subjetiva, sigue siendo un método útil para determinar el pronóstico de la enfermedad sobre la base de la cantidad de nervios comprometidos.

Otros factores importantes que demostraron incremento de padecer discapacidad fueron: edad menor de 15 años (7 veces), la forma clínica multibacilar (5.7 veces) y la ausencia de educación formal (5.6 veces). Las lesiones tisulares causadas por una respuesta inmune prolongada pueden ser prevenidas mediante la administración precoz de medicamentos, así, el diagnóstico precoz de la enfermedad es de suma importancia. La mayor discapacidad en personas con menor formación académica puede explicarse por una menor capacidad para recurrir a consultas médicas, lo cual retrasa el inicio de la atención.

Hay una mayor prevalencia de deformidades en los varones que puede deberse a una mayor dificultad para realizar consultas médicas debido a obligaciones laborales, al temor de perder su empleo debido a la discriminación por la enfermedad y a la realización de tareas pesadas.

El conocimiento de factores predictivos de discapacidad en enfermos de lepra facilita la implementación de medidas de salud más efectivas y disminuye el impacto socioeconómico asociado. Asimismo, el diagnóstico y la intervención precoces son fundamentales para minimizar las secuelas de la enfermedad.

El nivel de transaminasas puede modificar la interpretación de la tomografía por emisión de positrones

Clinical Imaging 34:109-112, 2010

Taichung, Taiwán

Si bien se describe una correlación entre el nivel de las transaminasas circulantes y la captación estándar del parénquima hepático en las imágenes obtenidas con la tomografía por emisión de positrones (PET), el estudio clínico de la infección por los virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC) no se asocia con cambios significativos en estos parámetros.

La PET constituye un método diagnóstico empleado de manera creciente para la evaluación y estadificación del cáncer. La administración de 2-flúor-2-desoxi-D-glucosa (FDG) permite la visualización de imágenes funcionales que se asocian con el metabolismo celular de la glucosa. Este radiofármaco se acumula en forma más importante en las células neoplásicas en comparación con los tejidos normales. Sin embargo, se demostró que la FDG puede concentrarse también en el parénquima hepático de los sujetos sanos.

En este contexto, los autores realizaron una evaluación retrospectiva de los resultados de la PET con FDG en una cohorte de 354 pacientes, para verificar una presunta asociación entre el nivel de las transaminasas séricas y el valor estándar de captación hepática. En todos los participantes se había realizado una PET corporal total con FDG y la determinación de los niveles circulantes de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanina aminotransferasa (ALT), así como la detección de anticuerpos vinculados con la infección por VHB o VHC.

Los valores de las transaminasas circulantes se correlacionaron con la media del valor de captación estándar del parénquima hepático ($p = 0.002$ y $r = 0.164$ para la AST; $p = 0.004$ y $r = 0.156$ para la ALT). No obstante, la infección por los virus hepatotropos no se asoció con diferencias significativas en la captación estándar, en comparación con los sujetos no infectados.

Si bien la interpretación adecuada de las imágenes obtenidas con la PET con FDG guarda relación con la distribución del trazador y la experiencia del observador, los investigadores admiten que la mayor captación del radiofármaco en el contexto de la elevación de las transaminasas puede disminuir la sensibilidad del método para la detección de procesos malignos. Por lo tanto, resulta adecuada una evaluación integral de estos resultados en el contexto de las manifestaciones clínicas en estos enfermos.

A pesar de la presencia de una correlación entre el valor de la captación estándar y la concentración plasmática de AST y ALT, la infección por el VHB o el VHC no se vincula con cambios significativos en la acumulación de FDG en el tejido hepático.

Remita su carta a expertos.siic@siicsalud.com. El estilo de redacción puede consultarse en www.siicsalud.com/instrucciones_sic_web.html

Control glucémico



Sr. Editor:

El artículo titulado *La Concentración de Hemoglobina Glucosilada en el Momento del Diagnóstico de Diabetes es un Factor Pronóstico del Control Glucémico*¹ tiene por objetivo describir los

cambios en las concentraciones de hemoglobina glucosilada A1c (HbA_{1c}) durante los primeros 6 años posteriores al diagnóstico clínico de diabetes tipo 2.

La glucemia es una variable que fluctúa en forma continua en cada individuo, y con ella la concentración de HbA_{1c}. Si bien la edad es causa de esta variabilidad elevada, otros parámetros a considerar son la adhesión al tratamiento, el nivel educativo del paciente, las comorbilidades, los estados fisiológicos y la falta de convencimiento del médico en la necesidad de un buen control glucémico. Las complicaciones de la diabetes pueden prevenirse o retrasarse mediante un ajustado control de la glucemia y de otros factores de riesgo cardiovascular asociados. De lo expuesto surge que el nivel de HbA_{1c} es la medición de elección para controlar la evolución de la diabetes.

María Victoria Vellio

Médica Generalista, Jefa de Residentes, Miembro del Comité de Docencia e Investigación
Hospital Subzonal Santa Teresita Rawson, Chubut

1. Medicina para y por Residentes 1(3):7, julio 2010

Abordaje interdisciplinario para tratar a las víctimas de violación

Sr. Editor:

Con referencia al artículo *Describen la utilidad de un abordaje interdisciplinario para tratar a las mujeres adultas víctimas de violación*,¹ publicado en Salud(i)Ciencia 17(8):816-820, septiembre 2010, quiero señalar que me resultó de sumo interés. Por empezar, la claridad con la que está redactado lo hace ameno y sencillo de leer. En segundo lugar, es interesante que se destaque que una gran parte de los profesionales de la salud no sabe cómo manejarse correctamente ante una paciente que sufrió un abuso sexual. Esto demuestra que es necesario intensificar la capacitación en este sentido.

En tercer lugar, el abordaje interdisciplinario es algo deseable para cualquier aspecto relacionado con los procesos de salud y enfermedad, y aún más especialmente en casos tan delicados que, además de poder producir consecuencias físicas graves en

diferentes niveles, afectan particularmente la salud mental de las víctimas.

Estoy segura de que este trabajo fue tan útil para otros lectores como para mí.

Natasha Chiaravalloti

Médica MN 133.374
Universidad de Buenos Aires
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Programa ACisE en Entre Ríos

Sr. Editor:

Me dirijo a Ud. con motivo de la Convocatoria ACisE 2011 para hospitales públicos de Argentina, en mi carácter de Jefe de Docencia e Investigación del Hospital Justo J. de Urquiza de la ciudad Concepción del Uruguay, Argentina, y a efectos de solicitarle la incorporación formal de la jefatura, a mi cargo, al programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) para profesionales de la salud, ACisE para jóvenes profesionales (ACisERA) y Red Científica Iberoamericana (RedCIbe) para la transmisión de informes y novedades biomédicas. Nuestro hospital, como institución formadora de profesionales en salud, necesita de una red como ACisE para fomentar la inserción de nuestros residentes en programas científicos, tanto para adquirir conocimientos desde otros rincones de Iberoamérica como para dar a conocer las investigaciones realizadas en nuestro ámbito. Además, el contacto activo con otros profesionales afianza las posibilidades de construir nuevos conocimientos en cada especialidad de la medicina.

Dr. José Gadea

Comité Docencia
Hospital Justo J. de Urquiza
Concepción del Uruguay, Entre Ríos, Argentina

Trastorno bipolar



Sr. Editor:

El trabajo *Momento de Interrupción de los Estabilizadores del Estado de Animo Debido a Falta de Eficacia: Algunas Consideraciones Metodológicas*¹ expone las dificultades prácticas que

supone el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar.

Es importante tener presente siempre que la prescripción de psicofármacos debe estar fundamentada, y que los algoritmos terapéuticos son una guía que no debe dejarse de lado. Sin embargo, aún existen puntos de debate en los que no se encuentra consenso.

Redefinir y puntualizar el concepto de falta de eficacia de los estabilizadores del

estado de ánimo puede proporcionar más claridad, en el futuro, a la atención cotidiana de estos pacientes.

Andrés Zubrzycki

Médico Especialista en Psiquiatría y Medicina Legal
Hospital Neuropsiquiátrico Braulio A. Moyano
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

1. Temas Maestros en Trastorno Bipolar 1(1):13, marzo 2011.

Nutrición materna y fetal en el embarazo

Sr. Editor:

El estudio *Repercusión de las Náuseas y los Vómitos en la Nutrición Materna y Fetal en el Embarazo*¹ demuestra que las náuseas y los vómitos asociados con el embarazo generan alteraciones en la ingesta de nutrientes. En contraste con los fármacos antieméticos –de conocida seguridad y eficacia–, las intervenciones dietarias no han sido debidamente evaluadas. A pesar de que no se han demostrado consecuencias nocivas sobre el recién nacido, se necesita avanzar en mejorar la calidad de los tratamientos para esta entidad clínica que genera disminución de la calidad de vida en las primeras semanas del embarazo.

Agustín González Calbano

Hospital Nacional de Clínicas Dr. Pedro Vella
Córdoba, Argentina

1. Medicina para y por Residentes 1(5):9, diciembre 2010

Tratamiento de la xeroftalmia

Sr. Editor:

Escribo mis comentarios con referencia al trabajo *El Colirio con Acido Hialurónico es Eficaz y Seguro en el Tratamiento de la Xeroftalmia*.¹

El ácido hialurónico (AH) es el mucopolisacárido más utilizado como sustituto lagrimal; en la actualidad es comercializado al 0.1%, 0.15% y 0.18%. Sin embargo, y a pesar de ser utilizado desde 1982 en el tratamiento del ojo seco, su eficacia sigue siendo motivo de controversia. En el mencionado estudio comparativo los autores demostraron que los sujetos que habían recibido AH presentaron mayores cambios subjetivos y objetivos en relación con los participantes que sólo emplearon el colirio con un vehículo. Se demuestran así altos niveles de seguridad y eficacia del AH al 0.18% en el tratamiento de la xeroftalmia.

Andrés F. Lasave

Clínica Oftalmológica Centro Caracas
Fundación Arévalo-Coutinho para la Investigación en Oftalmología
Caracas, Venezuela

1. www.siicsalud.com/dato/insiic.php/113732

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.sicci.com/ (ISSN 1667-9008).

El límite de extensión del texto será de 5 000 palabras.
2) Versión breve que será editada en las colecciones impresas de SIIC: *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos* o las que correspondan.

La extensión de la segunda versión será de 2 500 a 3 000 palabras.

Incluya el número total de palabras que contiene su trabajo al comienzo del cuerpo del texto.

Si desea adjudicarle una mayor extensión a su artículo porque evalúa que el tema lo amerita, por favor, solicítelo por correo electrónico.

Tanto para los Artículos Originales como para las Revisiones, el resumen, las palabras clave, las tablas y las referencias bibliográficas no están incluidos dentro de los límites de extensión.

(*) Si opta por escribir una sola versión no deberá superar las 3 000 palabras.

2. Idioma

El trabajo estará escrito en español.

3. Autores

Incluya los datos completos del autor principal y su título académico, así como la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente. De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos. Pueden incluirse hasta seis autores.

4. Carta de presentación

Los artículos deberán enviarse con una carta de presentación firmada por los autores. Las cartas deberán dirigirse a: Prof. Rosa María Hermitte

Directora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

5. Resumen

El artículo se acompañará con un resumen escrito en español de alrededor de 200 palabras. Tenga en cuenta que la longitud del resumen es de especial valor para los editores y usuarios de literatura virtual.

Abstract. Traduzca el resumen y el título del trabajo al idioma inglés. Esto permitirá difundir su trabajo entre todos aquellos profesionales que no leen español ni portugués e ingresan diariamente a nuestro sitio.

Si no está seguro de su traducción hágala revisar por un experto en lengua inglesa.

SIIC cuenta con servicio de traducción, que se pone a disposición de aquellos autores que lo requieren.

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) adhiere a los tratados internacionales de aceptación de manuscritos y, como regla, está indicado el envío del *abstract* por parte del autor. Por otra parte, la publicación de una versión en inglés del resumen de su trabajo le permitirá que éste sea indizado en ese idioma por las bases de datos que catalogan *Salud(i)Ciencia*, lo cual le traerá aparejada una mayor difusión en el mundo angloparlante.

6. Título abreviado para cabeza de página (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) 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, contáctese con Soporte Editorial (www.sicci.com/main/expertos_inquietudes.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.sicci.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.sicci.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.sicci.com/inst-castellano/conflicto-deintereses.htm

18. Formulario para la presentación del artículo

* Para acceder al formulario ingrese a www.sicci.com/formcas.doc

* Ábralo, 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.sicci@sicci.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.sicci.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.sicci.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.sicci.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/cformcas.doc

Cartas al Editor

Se aceptarán cartas que contengan comentarios o informes. Podrán incluirse hasta dos autores.

Cartas con comentarios sobre trabajos publicados en los dos últimos números de la revista Salud(i)Ciencia.

* Las cartas serán cortas y directamente relacionadas con el artículo en cuestión y deberán ser presentadas dentro de los 90 días de la publicación del trabajo original.

* Tendrán un máximo de 400 palabras.

* Deberán tener hasta cuatro citas bibliográficas, una de las cuales será el artículo relacionado.

Cartas científicas con informes sobre una investigación original y novedosa o que contengan un informe de casuística reducida

* No deberán exceder las 600 palabras.

* Tendrán hasta seis referencias y podrán incluir una tabla o figura.

La Dirección Editorial se reservará el derecho de acortar las cartas o introducir cambios menores de estilo, si fuera necesario, sin comunicarlo al autor.

Las cartas serán presentadas electrónicamente a Soporte Editorial indicando "Carta al Editor" en el asunto o "subject", o enviadas por fax al número 0054-11-4331-3305.

Estas Instrucciones se ajustan a los "Requisitos Uniformes de los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas", establecidos por el Comité de Editores de Publicaciones Médicas (www.icmje.org/)

Ante cualquier inquietud, comuníquese a Soporte Editorial (expertos.siic@siicsalud.com) o por teléfono al 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Instruções para os autores

1. Extensão

Artigos

Apresente seu artigo em duas versões:

1) A primeira versão será publicada em www.siicsalud.com/ (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. Traduzca 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

Caso surja qualquer dúvida, comuníquese com expertos.siic@siicsalud.com, ou por telefone 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Guidelines for authors

1. Extension

Original Articles and Reviews

Submit your paper in two versions of different length or choose to submit only one (*):

1. Long version: to be published in SIIC's website www.siicsalud.com (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

For further information or inquiries, please contact exper-tos.siic@siicsalud.com or call to telephone number (0054 11) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Habusa renteatril tasdampe

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



57° Congreso Argentino de Radiología

Buenos Aires, Argentina
9 al 11 de septiembre de 2011
secretaria@sar.org.ar
www.sar.org.ar
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11407000



14th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI™)

París, Francia
17 al 20 de noviembre de 2011
cogi@congressmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11118111



The 22nd International Congress of the Society of Anesthesiologists

Tel Aviv, Israel
13 al 15 de septiembre de 2011
team7@congress.co.il
www.ICISA.co.il
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10518006



The 4th International Conference on FIXED Combination, in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes

París, Francia
1 al 4 de diciembre de 2011
fixed2011@fixedcombination.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11118112



14th European Burns Association Congress

La Haya, Países Bajos
14 de septiembre de 2011
info@congresscare.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09818002



ISOPT 2011 – International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics

Viena, Austria
1 al 4 de diciembre de 2011
isopt@isopt.net
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11203015



5º Simpósio Internacional da Sociedade Portuguesa de Menopausa

Porto, Portugal
14 al 15 de octubre de 2011
secretariado@socportmenopausa.mail.pt
www.spmenopausa.pt/28/congressos_nacionais/
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11216009



Innovations in Cardiovascular Interventions (ICI 2011)

Tel Aviv, Israel
4 al 6 de diciembre de 2011
secretariat@icimeeting.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11309020



19th Colloquium Cochrane

Madrid, España
19 al 22 de octubre de 2011
cochrane@cochrane.es
www.cochrane.es
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11126000



World Congress on Debates and Consensus in Bone, Muscle and Joint Diseases (BMJD)

Barcelona, España
19 al 22 de enero de 2012
bmjd@congressmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11118000



7th International Meeting on Intensive Cardiac Care

Tel Aviv, Israel
30 de octubre al 1 de noviembre de 2011
conventions@isas.co.il
www.isas.co.il
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10531106



Up Close and Personalized, International Congress on Personalized Medicine

Florenia, Italia
2 al 5 de febrero de 2012
ilanab@paragonconventions.com
www.paragon-conventions.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11119000



3er Congreso de Enfermedades Endemoepidémicas del Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz

Buenos Aires, Argentina
9 al 11 de noviembre de 2011
muniz_direccion@buenosaires.gov.ar
www.congresomuniz-2011.com.ar
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11411007



The 2nd International Meeting on Cardiac Problems in Pregnancy

Berlín, Alemania
17 al 20 de mayo de 2012
secretariat@cppcongress.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/11118114

Un vegetariano es un político de la digestión



Cuando Gabriel García Márquez concluyó sus Textos costeños, aún tenía por delante La hojarasca, El coronel no tiene quien le escriba o Cien años de soledad. Era un ignoto redactor de 20 años que escribía para la prensa de su ciudad natal.

Los artículos que componen Textos costeños, primer volumen de la obra periodística de Gabriel García Márquez, abarcan el período 1948 –año en el que se inició como colaborador de El Universal de Cartagena– a 1952. Sus artículos constituyen los primeros trabajos de un joven que llegará a ser el novelista hispano más importante de la actualidad.

Los comienzos de Gabriel García Márquez supondrán el punto de partida de una conmoción literaria que influirá profundamente en la cultura contemporánea. El hecho más puntual, la noticia más cotidiana, se incluirán en el universo del gran creador latinoamericano.

Porque deseamos que el Nobel colombiano se convierta en columnista de Salud(i)Ciencia y vista la ansiedad que nos acosa para que ello ocurra sin demoras, nos adelantamos a su permiso e imaginamos que aceptará con beneplácito la hospitalidad de esta página por incluir uno de sus artículos.

En caso de que considere hemos afectado sus derechos, rectificaremos el abuso y eliminaremos el texto que a continuación presentamos hasta dejar la página en blanco. Para proceder, los médicos lectores serían convocados al servicio de cirugía de su hospital, donde recibirían una goma de borrar "Dos banderas" o semejante, de igual efectividad. Desde luego, bien sabe nuestro querido Gabo que sólo aspiramos a deleitar y deleitarnos con su galana prosa.

Gabriel García Márquez, Textos costeños, Obra periodística 1, Buenos Aires, Editorial Sudamericana, 1987,

"Para quienes no podríamos vivir sin la nutritiva colaboración de un buen bistec los vegetarianos son una especie de santos varones, entregados por entero al culto casi sagrado de las remolachas y los espárragos. Los carnívoros comemos nuestros suculentos platos sin ningún afán proselitista, y la única libertad que de vez en cuando nos tomamos en este sentido es la de invitar a alguien que manifieste una franca preferencia por la carne de cordero a que se coma un asado de buey. Los vegetarianos, en cambio, no se limitan a disfrutar el desabrido placer de sus lechugas, sino que manifiestan un permanente espíritu de expansión, una constante disposición de hacer del mundo moderno una bola cubierta de vegetarianos por todas partes, donde los bueyes no sean otra cosa que instrumento para arar la tierra o para transportar las legumbres."

Belicosidad de los vegetarianos

"La posición del carnívoro humano es pasiva, la del vegetariano es beligerante. Todo lo contrario de lo que sucede entre los animales."

"El hombre que acaba de consumir una dorada pierna de carnero y se recuesta en su butaca sin otra intención que la de darle curso a la digestión es prácticamente un rumiante, con esa

parsimonia y esa paciente indiferencia con que mira al mundo desde su ángulo de animal bien alimentado. El vegetariano, en cambio, no bien acaba de consumir su plato de ensalada



cuando ya está escribiendo una apología del rábano o un poema a las espinacas, con la intención marcada de iniciar una campaña de reivindicaciones. Un vegetariano es un político de la digestión, un rabioso predicador de sus preferencias. Es, más a fondo, un teólogo, que ha complicado de manera inexplicable las funciones digestivas en las prácticas religiosas, y para quien un plato de zanahorias cocidas es la síntesis de toda la sabiduría universal."

Proselitismo

"De allí que exista en la sociedad de hoy una división especial llamada de los

vegetarianos, en tanto los carnívoros, convencidos de que somos los más, andamos sueltos por el mundo sin conocernos mutuamente, por el solo hecho de tener aficiones semejantes

en cuestiones alimenticias, sin asistir a reuniones de carnívoros ni propiciar publicaciones de carnivorología, ni mucho menos iniciar campañas proselitistas que culminen con la carnicización de todo el género humano. No es que el carnívoro sea tolerante; lo que sucede es que está lo suficientemente gordo como para no preocuparse de que lo esté o no su vecino."

"Ornar Payo, un conocido caricaturista que se ha salido de los conductos co-

nocidos y está trabajando en lo que se ha dado en llamar «bejuquismo», debido a que sus figuras parecen moldeadas en raíces, fue objeto anteriormente de un agasajo por parte de los vegetarianos capitalistas, reconocimiento a sus aportes estéticos a la causa del vegetarianismo universal. ¡Y tantos pintores como han pintado toros tentadores y picassinas calaveras de vacas, sin que los carnívoros nos hayamos preocupado por agasajarlos, como homenaje a tantos anónimos carniceros como han muerto en el honesto ejercicio de sus funciones!"