

Resúmenes de trabajos recientemente editados por revistas, generales y especializadas, de alcance internacional.

Relación entre actividad física y supervivencia en el cáncer de mama

JAMA



Boston, EE.UU.

La actividad física posterior al diagnóstico de cáncer de mama podría reducir el riesgo de muerte por esta enfermedad. La actividad física ha sido asociada con una extensión de la supervivencia de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama. A su vez, también se ha sostenido su relación con un menor riesgo de presentar este tipo de cáncer, lo que podría explicarse por su efecto reductor de los niveles circulantes de hormonas ováricas.


La falta de ejercicio físico parece asociarse con ganancia de peso durante la supervivencia al cáncer de mama, lo cual también es un efecto adverso frecuente del tratamiento. Este punto es importante, ya que tanto el sobrepeso en el momento del diagnóstico del cáncer como la ganancia de peso luego de éste están asociados con menor supervivencia. Sin embargo, fueron pocos los estudios que analizaron la asociación entre la actividad física y la supervivencia, y ninguno ha evaluado el nivel de esta actividad luego del diagnóstico. Los autores del presente estudio plantearon como hipótesis que mayores niveles de actividad física luego del diagnóstico de cáncer de mama se asocian con supervivencias más extensas, por lo que, para comprobarla, llevaron a cabo la presente investigación.

El estudio fue prospectivo y de observación. Participaron 2 987

mujeres, enfermeras, pertenecientes a otro estudio y que habían recibido el diagnóstico de cáncer de mama de estadio I, II o III entre 1984 y 1998; la población del estudio original había sido seguida hasta 2002. Las participantes respondieron un cuestionario sobre actividad física; a sus respuestas se les asignó un puntaje según el gasto metabólico realizado, denominado MET. Así, un puntaje menor de 3 MET-horas era equivalente a caminar a un ritmo regular (de 2 a 2.9 mph) durante menos de 1 hora; por su parte, puntajes de 3 a 8.9 MET-horas, 9 a 14.9, 15 a 23.9 y 24 o más, eran equivalentes, respectivamente, a 1 a 3, 3 a 5, 5 a 8, y 8 o más horas, considerando siempre un ritmo de caminata regular.

Se observó que en las mujeres con 3 a 8.9 MET-horas por semana, el riesgo relativo (RR) de morir por causa del cáncer de mama diagnosticado en comparación con aquellas de puntaje inferior en MET, era de 0.80. Para las participantes con nivel de actividad física de 9 a 14.9 MET-horas por semana, el RR fue de 0.50, y para aquellas con valores de 15 a 23.9, el RR fue de 0.56. Por último, las de puntaje de 24 MET-horas por semana o más mostraron un RR de 0.60. Se observó que el beneficio de la actividad física fue muy notable en las mujeres con tumores que respondían al tratamiento con hormonas. Así, el RR de muerte por el cáncer de mama diagnosticado en mujeres con tumores que responden a las hormonas que realizaban 9 o más MET-horas por semana de actividad, en comparación con aquellas con tumores del mismo tipo pero de actividad física inferior, fue de 0.50.

Los autores concluyen que la realización de actividad física luego de recibir el diagnóstico de cáncer de mama podría reducir el riesgo de muerte por esta entidad, y este beneficio parece ser más notable en las mujeres con tumores que responden a las hormonas. El máximo beneficio parece obtenerse de las caminatas semanales de 3 a 5 horas, a un ritmo regular.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dato043/05614006.htm

Elevada prevalencia de malformaciones extratiroides en el hipotiroidismo congénito

Thyroid

Porto Alegre, Brasil

El hipotiroidismo congénito (HC) ha sido asociado con un aumento de la incidencia de otros defectos congénitos, principalmente cardíacos. Más recientemente, sin embargo, algunos investigadores han propuesto que la incidencia de malformaciones congénitas en el HC verdadero puede haber sido sobrestimada. El elevado número de anomalías congénitas observadas en pacientes con elevación transitoria de tirotrófina (TSH) podría conducir a un diagnóstico falso de HC primario permanente (HCP). Además, la mayoría de los estudios que informan una asociación entre HC y malformaciones congénitas no han evaluado la etiología del HC. En consecuencia, el carácter permanente o transitorio de la enfermedad no fue definido en dichos estudios. Por ello, los autores realizaron una investigación para determinar la prevalencia de otros defectos de nacimiento en una cohorte de pacientes con HCP.

Los participantes fueron 76 niños consecutivos no seleccionados con HCP de una clínica de pacientes ambulatorios. Las malformaciones fueron identificadas mediante examen clínico. La prevalencia de malformaciones congénitas en estos pacientes fue comparada con la prevalencia de malformaciones en niños nacidos en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). La etiología del hipotiroidismo fue establecida mediante centellograma y ecografía.

Como resultado, el hipotiroidismo fue provocado por disgenesia tiroidea en 67 pacientes (un caso de hemiagenesia, 24 de ectopia y 42 de agenesia); la glándula presentaba localización y forma


normal en 9 pacientes. Diez sujetos (13.2%) presentaban malformaciones congénitas importantes, principalmente cardíacas.

Las malformaciones se observaron sólo en pacientes con disgenesia: agenesia tiroidea (n = 7) y tiroides ectópica sublingual (n = 3). La prevalencia de malformaciones fue significativamente superior en este grupo que en recién nacidos en el HCPA.

Las malformaciones observadas en los pacientes con HC no presentaron un patrón bien definido, con afectación de diferentes órganos y sistemas, pero con predominio de malformaciones cardíacas de tipo septal o valvular, en asociación con algún tipo de disgenesia tiroidea.

Estudios de biología molecular han revelado que algunos casos de disgenesia tiroidea son causados por mutaciones de factores que regulan la transcripción de genes como TTF 1, TTF 2, PAX 8 o el gen del receptor de TSH. Es decir, que algunos factores de transcripción que están ampliamente distribuidos en varios tejidos que tienen un papel preponderante en la embriogénesis, representan una relación etiopatogénica entre la disgenesia tiroidea y diferentes patrones de malformaciones.

Los autores concluyen que se halló una elevada frecuencia de malformaciones congénitas extratiroides, principalmente cardíacas, en pacientes con HCP, especialmente disgenesia tiroidea. Los pacientes con HCP debido a disgenesia tiroidea deberían ser evaluados para detectar malformaciones congénitas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dato043/05615002.htm

Establecen el vínculo entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad coronaria y diabetes

Cardiosource

En una revisión de 2003, James S. Forrester describió la evolución de la ruptura de la placa de ateroma y su participación en los síndromes coronarios agudos. La biología celular de la ruptura de la placa sugiere que la inflamación desempeña un papel primordial. Varias citoquinas inflamatorias contribuyen con la patogenia de la aterosclerosis y de la ruptura de la placa, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF); interleuquinas (IL), metaloproteinasas de matriz (MMP) y el factor transformante de crecimiento beta (TGF-beta). Este fenómeno no es único de la aterosclerosis; de hecho, muchas enfermedades crónicas progresivas se caracterizan por niveles tisulares elevados de citoquinas, mayor apoptosis celular y fibrosis progresiva, lo cual sugiere un patrón patogénico común.

Sin embargo, los tres procesos son fisiológicos y positivos en términos de cicatrización de heridas: la inflamación protege contra amenazas externas e internas; la fibrosis es una de las respuestas del organismo en la cicatrización de las heridas y la apoptosis contribuye con el equilibrio interno al eliminar células dañadas o que ya no son necesarias. El TNF interviene en la fibrosis y apoptosis.

La proteína C-reactiva de elevada sensibilidad (hsPCR) es un marcador de inflamación de bajo grado y es uno de los factores pronósticos más promisorios. Los estudios prospectivos sugieren que la determinación de la hsPCR agrega información independiente de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de los factores de riesgo Framingham. Por su parte, las últimas recomendaciones aconsejan aplicar esta medición en la valoración del riesgo cardiovascular.

Además, la hsPCR agrega valor pronóstico a todos los niveles del síndrome metabólico y en la predicción de diabetes tipo 2. La concentración de hsPCR se correlaciona con hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, obesidad central, hipertensión, hiperglucemia en ayunas, resistencia a la insulina, fibrinólisis alterada y con disfunción endotelial.

En el *Women's Health Initiative* (WHI), las participantes con niveles más elevados de hsPCR tuvieron riesgo más de 4 veces superior de presentar diabetes; lo mismo se observó en el *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS). La resistencia a la insulina puede ser causada por la exposición crónica al TNF, que induce un descenso del 73% en la utilización de glucosa en 24 horas. Lo mismo ocurre con la IL-6 e IL-8.

Los mecanismos inflamatorios en el sistema nervioso central contribuyen con las alteraciones cognitivas a través de interacciones mediadas por citoquinas entre neuronas y células de la glia, un fenómeno cada vez más apreciado en el caso de patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. En la primera de ellas, los depósitos de beta-amiloide y las redes de neurofibrillas son características histológicas en el tejido cerebral. En la región de dichos depósitos hay marcado incremento de la expresión de citoquinas inflamatorias. La inflamación, demostrada por elevación de los niveles de hsPCR, también parece preceder a la aparición de enfermedad de Alzheimer. Los investigadores del *Honolulu-Asia Aging Study* determinaron la concentración de hsPCR en 1 050 hombres clasificados en cuartiles según los niveles de PCR. En comparación con los sujetos con PCR en el cuartile inferior (por debajo de 0.34 mg/l), los enfermos con PCR en los tres cuartiles superiores tuvieron riesgo tres veces más alto de presentar enfermedad de Alzheimer o demencia. Más aun, esta correlación fue independiente de otros factores de riesgo cardiovascular. Los autores del trabajo concluyeron que ciertos marcadores inflamatorios pueden reflejar mecanismos de enfermedad relacionados con demencia y que dichos indicadores pueden ser detectados mucho antes de que aparezcan manifestaciones clínicas de enfermedad.

Los mediadores inflamatorios producen múltiples efectos deletéreos sobre la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Se vio que el TNF-alfa está elevado en estos enfermos y es posible que la progresión de la patología obedezca, al menos en parte, a los

efectos tóxicos de citoquinas endógenas sobre el corazón y la vasculatura. No obstante, la hipótesis no significa que las interleuquinas provoquen *per se* ICC; su expresión excesiva más bien contribuiría con la evolución de la enfermedad. El TNF-alfa, además de estar aumentado en pacientes con ICC, interviene en la patogenia y progresión del remodelamiento del ventrículo izquierdo.

En opinión del Dr. James Forrester, la información en conjunto sugiere que las citoquinas están considerablemente elevadas en el miocardio del corazón con ICC, inducen alteraciones en la matriz estructural del miocardio y causan apoptosis de los miocitos. Es por ello que en pacientes con ICC, la concentración de citoquinas se correlaciona con mediciones clínicas y hemodinámicas de función cardíaca y predice la respuesta a la cirugía reparadora.

Estas enfermedades crónicas comparten ciertos aspectos epidemiológicos, fisiológicos y clínicos. En cada una de ellas hay exposición prolongada a un factor que causa inflamación tisular (LDL oxidadas en aterosclerosis o beta-amiloide en enfermedad de Alzheimer). Asimismo, comparten la presencia de citoquinas inflamatorias elevadas en plasma y tejidos.

Las estrategias terapéuticas antiinflamatorias representan un intento por revertir la progresión de tales patologías. Por ejemplo, se ha visto que en diabetes la administración de rosiglitazona se asocia con una respuesta antiinflamatoria con reducción de un 40% en la concentración de PCR y un descenso del 20% en los niveles de MMP.

Las estatinas también ejercen acción antiinflamatoria; reducen la expresión de citoquinas inflamatorias, MMP y moléculas de adhesión y estos efectos son independientes de la acción hipocolesterolémica. En un estudio en 51 enfermos con insuficiencia cardíaca no isquémica, el uso de simvastatina durante 14 semanas se acompañó de descenso del colesterol asociado a LDL y de disminución sustancial del TNF-alfa, IL-6 y péptido natriurético cerebral. La terapia con estatinas disminuyó los marcadores de inflamación y mejoró el equilibrio neurohormonal y la función cardíaca, con lo cual las manifestaciones clínicas también mejoraron. Los hallazgos sugieren que las estatinas pueden ser terapéuticamente útiles en pacientes con ICC, inclusive en sujetos en quienes no parecen existir indicaciones precisas para dichos agentes.

En un subgrupo de individuos diabéticos en el *Heart Protection Study* (HPS), la simvastatina redujo la incidencia de eventos cardíacos en un 27% en pacientes con LDL inferior a 116 mg/dl. Los autores del trabajo concluyeron que las estatinas deberían considerarse en todos los enfermos con diabetes y riesgo cardiovascular suficientemente alto, independientemente de los valores iniciales de colesterol en sangre.

Por otra parte, las estatinas han mostrado algunos resultados alentadores en enfermedades neurológicas. El análisis de la *United Kingdom General Practitioners Research Database* mostró que las estatinas reducen el riesgo de demencia en un 70%, independientemente de la presencia o ausencia de hiperlipemia no tratada o de la exposición a otros agentes hipolipemiantes. Los efectos antiinflamatorios de las estatinas también se observaron en modelos humanos y animales de esclerosis múltiple.

También se han obtenido resultados alentadores en términos de riesgo de cáncer. Las estatinas se asociaron con un descenso del 51% del riesgo de aparición de cáncer colorrectal. Por su parte, una investigación del Oregon Health & Science University Cancer Institute reveló que los hombres que recibían estatinas tenían 58% menos riesgo de cáncer de próstata. El mecanismo beneficioso propuesto en estos casos es la interrupción del crecimiento celular, con lo cual se agrega un efecto favorable más a los ya conocidos de estas drogas y las torna particularmente ventajosas para el tratamiento de enfermedades no cardíacas.

➤ Información adicional en www.siiic.com/dato/dat043/05615004.htm

La desnutrición afecta la evolución de la enfermedad de Alzheimer

Journal of Nutrition Health and Aging

Toulouse, Francia

Cada vez se conoce mejor la historia natural de la enfermedad de Alzheimer (EA); en cambio, la evolución del estado nutricional y sus consecuencias sobre el pronóstico de la enfermedad en estos pacientes se comprenden menos. El descenso de peso puede asociarse con mayor riesgo de enfermedades intercurrentes, declinación cognitiva y progresión de la dependencia física.

Recientemente los autores demostraron la eficacia de la corrección nutricional en sujetos con riesgo de presentar desnutrición (puntaje en la escala *Mini Nutritional Assessment* (MNA) de menos de 23.5). Asimismo, el estudio de los factores asociados con la pérdida de peso reviste importancia trascendente; cabe recordar que la pérdida de peso es uno de los principales efectos adversos de los tratamientos específicos de la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue determinar las consecuencias del estado nutricional sobre la evolución de la EA y la respuesta al tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes seguidos prospectivamente en sus hogares durante un año.

Se incluyeron 585 sujetos con demencia tipo EA seguidos cada 6 meses con un protocolo estandarizado. Los participantes fueron diagnosticados según criterios del DSM-IV y del *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Presentaban inicialmente demencia leve a moderada con un puntaje de 10 a 26 en la *Mini Mental State Examination* (MMSE), valores que corresponden a los estadios 3, 4 y 5 de la *Global Deterioration Scale* (GDS).

Todos los pacientes podían movilizarse y vivían en sus propios hogares. Todos fueron sometidos a tomografía computarizada de cerebro, a pruebas de función tiroidea y evaluación neuropsicológica.

Se tuvieron en cuenta datos sociodemográficos –edad, sexo, nivel educativo y características de vivienda–, duración de la patología y tiempo transcurrido desde el diagnóstico de demencia; evaluación cognitiva según la MMSE; nivel de incapacidad física cuantificado con la ADL (escala de medición de las actividades diarias) y estado nutricional valorado según mediciones antropométricas (peso, talla, espesor del pliegue cutáneo, índice de masa corporal) y bioquímicas (albúmina, prealbúmina y proteína C-reactiva). Asimismo se aplicó el MNA, el instrumento más ampliamente utilizado en la actualidad para evaluar el estado nutricional en pacientes de edad avanzada. Además, todos los participantes fueron sometidos a examen físico; se tuvo en cuenta el tratamiento con tacrina, donepecilo, rivastigmina o galantamina. Durante el seguimiento se registraron los eventos ocurridos en los 6 meses previos, en particular internaciones en hospitales, en instituciones psiquiátricas, utilización de servicios de apoyo y cambios en la vida del enfermo y en su entorno familiar.

Los sujetos con mayor riesgo de presentar alteraciones nutricionales (puntaje MNA igual o por debajo de 23.5) tenían mayor edad y eran más delgados que aquellos con un estado nutricional satisfactorio. En relación con la funcionalidad cognitiva, el puntaje MMSE fue globalmente equivalente en los dos grupos. Se observó un mayor riesgo de alteración nutricional en relación con el sexo del enfermo: el 14% de los hombres presentó un puntaje MNA igual o inferior a 23.5 en comparación con el 31.5% de las mujeres ($p < 0.0001$) y con el hecho de que el paciente estuviese acompañado en su hogar por otra persona *versus* estar acompañado por el cónyuge (frecuencia de puntaje MNA igual o inferior a 23.5, del 30.4% y del 19.8%, respectivamente). Asimismo, se encontraron índices promedio en la escala de Zarit (dimensión social y familiar de la enfermedad) en el límite de la significación en las personas a cargo de pacientes en riesgo de desnutrición en comparación con sujetos bien nutridos.

Una cohorte de 402 individuos fue evaluada nuevamente al año. La presencia de declinación cognitiva, según la MMSE, fue significativamente mayor en pacientes que en el momento de inclusión presentaron un puntaje MNA de 23.5 o menos en comparación con aquellos con valores más altos. Asimismo, en estos enfermos se comprobó un marcado descenso en la capacidad para realizar las actividades cotidianas. Los sujetos con riesgo de desnutrición más probablemente tuvieron un deterioro rápido en MMSE; igualmente, la mayor dependencia de terceros al año de observación fue más común en sujetos con alto riesgo de alteraciones nutricionales en el momento de inclusión en el estudio. Por último, la internación en una institución psiquiátrica también tendió a ser más prevalente en sujetos con riesgo de presentar alteraciones nutricionales al inicio del estudio.

Entre los pacientes sin tratamiento y con riesgo de presentar trastornos nutricionales, el 73.1% perdió 3 puntos o más en la MMSE en el transcurso de un año en comparación con el 48.8% de aquellos individuos no tratados en quienes el puntaje MNA fue superior a 23.5 en el momento de la inclusión. Por su parte, en los enfermos con puntaje MNA de menos de 23.5, el riesgo de deterioro rápido en la MMSE se redujo significativamente entre los que recibieron tratamiento a lo largo de la investigación, respecto de los no tratados (*odds ratio* [OR] de 0.29). En cambio, esta relación no se encontró en sujetos tratados con un puntaje MNA de más de 23.5 en el momento de inclusión. El efecto beneficioso del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre la función cognitiva no parece, por ende, verse comprometido por el estado nutricional del enfermo, aunque la respuesta a la terapia indudablemente parece más favorable en aquellos con riesgo de alteraciones nutricionales. Por último, se observó menor riesgo de pérdida rápida de la funcionalidad cognitiva en la MMSE al año en los sujetos tratados que presentaban mayor probabilidad de presentar trastornos nutricionales y que tenían concentración de albúmina por debajo de 44 g/l (OR de 0.32). Esta interacción no se constató en pacientes tratados con niveles de albúmina mayores de ese valor, en el momento de la inclusión.


Por último, no se observó mayor riesgo de pérdida de peso en sujetos con riesgo de desnutrición y tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa; más bien se registró la tendencia opuesta durante el seguimiento.

En opinión de los autores, este trabajo demuestra claramente la frecuencia, la importancia y las consecuencias del estado nutricional desfavorable en pacientes con EA.

En la investigación actual, al inicio, el 25% de los pacientes presentaron riesgo de sufrir alteraciones nutricionales; esta probabilidad fue aun mayor en mujeres y en aquellos cuidados por otra persona que no fuese el cónyuge. Por su parte, el riesgo de trastornos nutricionales no pareció relacionarse con las anomalías cognitivas, según la medición de la MMSE. El deterioro del estado nutricional tiene que ver esencialmente con una baja ingesta diaria, particularmente de vitaminas y minerales que parecen tener un papel esencial en la función neurocognitiva. Algunos trabajos preliminares también indicaron que el puntaje de la MMSE se correlaciona con marcadores proteicos y biológicos.

Por el momento, parece crucial identificar los diversos problemas nutricionales, lo que podría ayudar a prevenir la desnutrición en enfermos con EA. Paradójicamente, se observó que los pacientes con alteraciones nutricionales respondieron mejor al tratamiento, probablemente como consecuencia de los menores niveles de albúmina en plasma y mayor droga libre.

En conclusión, el estudio demuestra que el riesgo de alteraciones nutricionales es frecuente en pacientes con EA que viven en sus propios hogares. Estos enfermos parecen deteriorarse más rápidamente, aunque cabe señalar que responden mejor a la terapia.


 Información adicional en
www.siiic.com/dato/dat043/05704008.htm

Medidas para evitar la aspiración y la infección pulmonar en ancianos

Drugs and Aging



Tokio, Japón

La infección pulmonar es una causa importante de morbilidad y muerte en los ancianos, quienes también experimentan mayor riesgo de aspiración del contenido orofaríngeo y digestivo debido a disfagia y a reflujo gastroesofágico. Entre el 5% y 15% de las neumonías extrahospitalarias corresponden a neumonía por aspiración (NPA).

En la presente reseña los autores evalúan las causas de la aspiración y las estrategias para enfrentar la infección pulmonar asociada en ancianos, así como los métodos para evitar la NPA.

Los ancianos experimentan una mayor incidencia de neumonías intrahospitalarias y extrahospitalarias asociadas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes y desnutrición. Los trastornos de la deglución constituyen uno de los factores de riesgo de neumonía extrahospitalaria y un elemento pronóstico de resultados desfavorables.

La deglución es un proceso que comprende 3 fases neuroanatómicas: oral, faríngea y esofágica. Cuando el alimento ingresa a la cavidad oral, se inicia la primera fase con la que los músculos orbicular de la boca y buccinador proporcionan sostén para mantener el bolo en la cavidad oral mientras los dientes lo mastican. El alimento es reducido a partículas pequeñas. Las células mecanorreceptoras concentradas en la punta de la lengua y el centro del paladar proporcionan información sobre la posición y el tamaño del bolo alimentario. La producción de saliva promueve la formación del bolo y la digestión durante la deglución. La fase de transporte oral comienza con movimientos peristálticos de la lengua que estimulan a los mecanorreceptores en el paladar duro. Cuando el bolo llega a la orofaringe se produce la deglución faríngea involuntaria. La fase faríngea de la deglución se completa con el pasaje del alimento por el esfínter esofágico superior.

La deglución se modifica con el envejecimiento. Los cambios en la fuerza de los músculos esqueléticos y la reducción de la función masticatoria alteran la fase oral de la deglución. Además, los ancianos experimentan disminución de la presión lingual con mayor tejido conectivo en el cuerpo de la lengua, siendo necesarios múltiples movimientos de lengua en la fase oral. El deficiente control del bolo alimentario puede producir aspiración antes del inicio de la deglución faríngea. Durante la fase faríngea, los ancianos requieren varias degluciones para movilizar el bolo. Si bien se mantiene el peristaltismo esofágico primario, el secundario está disminuido o ausente en los mayores. Estas anomalías en la fase faringoesofágica prolongan el período de alimentación y aumentan el residuo faríngeo.

La aspiración se define como la inhalación del contenido orofaríngeo o gástrico hacia la laringe y tracto respiratorio inferior. Puede producir infección del tracto respiratorio inferior, como neumonía o neumonitis aspirativa en sujetos con disfagia. La función deglutoria sufre diversos cambios durante el envejecimiento que prolongan la deglución orofaríngea y disminuyen el aclaramiento faríngeo. Los autores destacan que la

modificación de esta función por sí sola no es suficiente para la producción de la NPA. El reflejo de tos laringeo que es desencadenado por estímulos irritantes no disminuye con el envejecimiento. La evidencia indica que la combinación de la disminución del reflejo de la tos con disfagia está asociada con la NPA en el anciano.

La aspiración del contenido gástrico estéril induce lesión pulmonar aguda —neumonitis aspirativa—, que es una lesión química de las vías aéreas periféricas y del parénquima pulmonar. La intensidad de la neumonitis está asociada con el pH del contenido gástrico y el volumen aspirado. Si el pH es inferior a 2.5 y el volumen es superior a 0.3 ml/kg, la aspiración puede ocasionar lesión grave. La alteración de la conciencia es el principal factor predisponente de la neumonitis aspirativa. En contraste, la NPA es producida por la inhalación del contenido orofaríngeo. La aspiración recurrente de material puede ocasionar inflamación bronquiolar crónica en el anciano. Los cambios inflamatorios suelen reconocerse en los espacios alveolares, con imágenes de consolidación en la radiografía.

Algunas enfermedades neurológicas que pueden ocasionar disfagia aumentan el riesgo de NPA. El ictus agudo es la causa más común de disfagia; entre el 50% y 80% de los pacientes presentan dificultades en la deglución. En estos casos se observó la prolongación de la latencia del reflejo de la deglución y la depresión del reflejo de la tos.

El reflujo gastroesofágico es otro factor de riesgo de aspiración en los ancianos, producido por la reducción en la presión del esfínter esofágico inferior. Los fármacos que suelen recibir los ancianos y ciertas patologías reducen la presión de este esfínter. La presión del esfínter esofágico superior disminuye con el envejecimiento y durante el sueño. Además, muchos ancianos sanos experimentan una elevada incidencia de peristaltismo esofágico anómalo que altera el aclaramiento del reflujo.

La producción de saliva y la deglución desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la flora oral normal. Ambos factores eliminan los bacilos gramnegativos de la orofaringe. Sin embargo, en los ancianos con deterioro funcional los procesos mecánicos pueden estar alterados, fenómeno que aumenta o modifica la colonización orofaríngea. La saliva contiene bicarbonato que neutraliza al ácido gástrico. La producción de saliva puede verse afectada por enfermedades y por fármacos que inducen xerostomía. Estas circunstancias favorecen un medio ambiente favorable para la colonización orofaríngea. La patología dental y oral incrementa el nivel de bacterias en la saliva y altera la composición de la flora salival. La cantidad de dientes con caries, la frecuencia de cepillado y la calidad de la higiene oral son factores pronósticos importantes de la NPA. Asimismo, la gravedad de las patologías de base, la desnutrición y la alimentación por sonda nasogástrica favorecen la colonización de la orofaringe. Además, el sistema inmunitario experimenta algunos cambios durante el envejecimiento, particularmente la disminución en la cantidad absoluta de linfocitos y de linfocitos T CD4+ y CD8+. En esta etapa también disminuye la respuesta inmune frente a los antígenos. El tabaquismo y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica alteran la actividad ciliar y el reflejo de la tos.

La observación de los movimientos bucales y la deglución de diversos alimentos permite evaluar los trastornos de la deglución. Por otra parte, la videofluoroscopia y la evaluación endoscópica con fibra óptica permiten una exploración más profunda. Ambos procedimientos permiten identificar y juzgar la naturaleza de la deglución y determinar la estrategia terapéutica. La desaturación del oxígeno durante la deglución también puede ser una herramienta pronóstica de disfagia.

Los ancianos con disminución de los niveles de la sustancia P experimentarán deglución y reflejo de la tos débiles. La reducción de este neurotransmisor debido a la alteración del

metabolismo dopaminérgico se produce como consecuencia de infartos en los ganglios basales. Las capsaicinas estimulan a los nervios sensitivos y aumentan los niveles de la sustancia P. La administración de levodopa mejora el reflejo de deglución en ancianos con infartos lacunares en los ganglios basales. Por su parte, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejora el reflejo de deglución en ancianos con disfagia neurogénica. La amantadina promueve la liberación de dopamina de los terminales dopaminérgicos. Dado que la deficiencia de folato altera el metabolismo de la dopamina en el sistema nervioso central, su administración mejora el reflejo de deglución y evita la neumonía en ancianos. Además, los ancianos con disfagia neurogénica asociada a enfermedad cerebrovascular o a demencia, con frecuencia presentan dificultades para alimentarse y desnutrición. Estos pacientes por lo general son alimentados mediante una sonda nasogástrica o una gastrostomía endoscópica percutánea para evitar la NPA y la desnutrición, mejorar la supervivencia y el estado funcional, controlar las escaras de presión y reducir el riesgo de otras infecciones. Sin embargo, la alimentación mediante sonda nasogástrica por sí sola no evita la aspiración del contenido orofaríngeo o gástrico y hasta puede aumentar la colonización orofaríngea en algunos casos. La evidencia indica que la protección que confieren estos medios de alimentación en pacientes con disfagia neurogénica depende de sus reflejos protectores residuales y el nivel de actividad cotidiana.

La escasa higiene oral, la patología oral, la intubación nasogástrica y la disminución del flujo salival incrementan la colonización orofaríngea. La evidencia indica que la higiene oral adecuada disminuye la latencia del reflejo de deglución y aumenta el nivel de la sustancia P en la saliva. Por otra parte, la inmunización contra la influenza es eficaz para evitar la neumonía en los ancianos, y reducir las tasas de hospitalización y de mortalidad.

La modificación de la dieta en los sujetos añosos con disfagia puede reducir el riesgo de aspiración. La medida comprende la modificación de la textura de los alimentos y de la viscosidad de los líquidos. El médico debe evaluar la función deglutoria del paciente disfágico lo más pronto posible para comenzar la rehabilitación de la alimentación oral de acuerdo con un programa específico. Se sabe que la posición supina en pacientes con asistencia respiratoria disminuye el riesgo de NPA. Asimismo, el

cambio de posición del anciano después de comer también evita la aspiración ocasionada por reflujo gastroesofágico. Las técnicas de deglución compensatorias también forman parte de la rehabilitación. Estas técnicas combinadas con modificaciones en la dieta pueden reducir el riesgo de aspiración y mejorar el aclaramiento faríngeo en sujetos con disfagia.

No es recomendable la antibioticoterapia profiláctica ante la sospecha de aspiración del contenido gástrico debido a que el empleo innecesario de estos agentes disminuye la flora gastrointestinal anaerobia y puede promover la colonización con bacterias resistentes. Por lo tanto, esta medida debe limitarse a los casos en que la neumonitis por aspiración no mejora en el lapso de 48 horas. En contraste, los pacientes con NPA sí requieren antibióticos. Si bien la penicilina y la clindamicina son los agentes de elección, la mayoría de los casos están infectados por patógenos gramnegativos y requieren antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas de tercera generación, fluoroquinolonas y piperacilina). Sin embargo, la elección de los antimicrobianos debe basarse en las circunstancias y el estado del paciente. En el caso de neumonías por síndrome de aspiración extrahospitalario, los patógenos predominantes incluyen a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, por lo que se recomienda el empleo de levofloxacina y ceftriaxona. En contraste, en la neumonía intrahospitalaria predominan organismos gramnegativos, que requieren el empleo de levofloxacina, piperacilina-tazobactam y ceftazidima. En los pacientes con enfermedad periodontal, esputo pútrido, neumonía necrotizante y absceso pulmonar predominan los anaerobios, en cuyo caso debe utilizarse piperacilina-tazobactam, imipenem o una combinación de 2 antibióticos (levofloxacina, ciprofloxacina o ceftriaxona más clindamicina o metronidazol).

En el tratamiento de la aspiración y de la infección pulmonar asociada es fundamental la prevención de la aspiración del contenido orofaríngeo y gástrico en ancianos que presentan factores de riesgo. La conducta terapéutica en esta población cubre varias áreas, como la deglución, el cuidado de la cavidad oral, la variación de la posición del paciente y la terapia farmacológica.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05530007.htm

Efecto del aumento de las colecistectomías electivas en la incidencia de enfermedades biliares graves

Canadian Medical Association Journal

Toronto, Canadá

El aumento de la tasa de colecistectomías electivas, que tuvo lugar a partir de la introducción de la colecistectomía laparoscópica en 1991, parece estar asociado con una reducción de la incidencia de colecistitis aguda.

No resulta claro si el incremento de la tasa de colecistectomías electivas registrado a partir de la introducción del procedimiento laparoscópico en 1991 se debe a una sobreindicación de cirugía en pacientes con cálculos biliares asintomáticos o mínimamente sintomáticos, o a que existe mayor cantidad de pacientes con enfermedad biliar clínicamente importante que están dispuestos a ser sometidos al procedimiento. La mayoría de las colecistectomías son realizadas en pacientes con cólicos biliares no complicados; cuando se presentan las complicaciones graves como la colecistitis aguda, la pancreatitis aguda o la colangitis aguda, éstas pueden poner en riesgo la vida del paciente y requieren su internación.

El mayor uso de la colecistectomía electiva en los pacientes en riesgo de complicaciones graves debería determinar una menor incidencia de estas últimas. Por eso, los autores del presente trabajo buscaron determinar si el incremento en la tasa de colecistectomías electivas se asoció con reducción de la incidencia de complicaciones graves de la enfermedad biliar.

Fueron analizados datos correspondientes a la población de Ontario, Canadá, desde 1988 hasta el 2000. De esta manera, se evaluaron las tasas de colecistectomías electivas y de enfermedad biliar grave durante el mencionado período en la población de 18 años o mayor.

Se observó que la tasa anual de colecistectomías electivas por cada 100 000 habitantes aumentó desde 201.3 durante el período 1988-1990 hasta 260.8 entre 1992 y 2000. En 1991 se registró un número anormalmente elevado de este procedimiento. Por su parte, la tasa anual de enfermedades biliares graves (colecistitis aguda, pancreatitis aguda biliar y colangitis aguda) se redujo un 10% desde el período 1988-1991 al correspondiente a 1992-2000; esta reducción se debió principalmente a la disminución en un 18% de la tasa de colecistitis aguda.

Los autores concluyen que la introducción de la colecistectomía laparoscópica provocó un aumento en la tasa de colecistectomías electivas y, a su vez, determinó una reducción de la incidencia de enfermedad biliar grave (específicamente, de la colecistitis aguda).



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05606008.htm

Determinan la relación entre microangiopatía y macroangiopatía en pacientes con diabetes

Diabetes Nutrition & Metabolism

Ancona, Italia

La microangiopatía diseminada, que ocasiona alteraciones anatómicas y funcionales de pequeños vasos, especialmente en la vasculatura de riñón y de retina, es un hallazgo característico de la diabetes tipo 2. La macroangiopatía sistémica que también afecta a estos pacientes induce lesiones ateroscleróticas en grandes vasos. Sin embargo, no puede excluirse cierta participación del proceso aterosclerótico en las complicaciones microvasculares.

La retinopatía, el trastorno más característico de la microangiopatía diabética, parece correlacionarse con el compromiso de la circulación arterial periférica. Por su parte, recientemente los autores sugirieron que las anomalías en el flujo carotídeo promueven retinopatía isquémica proliferativa.

Asimismo, observaron compromiso más grave en la reactividad vasomotora cerebral en pacientes con diabetes tipo 2 y retinopatía proliferativa y encontraron correlaciones entre el compromiso macrovascular de carótida, las alteraciones tisulares microvasculares, el compromiso funcional cerebral microvascular y las lesiones retinianas.

El índice de excreción de albúmina en orina (AER) es reconocido desde hace tiempo como marcador temprano de compromiso renal en diabetes; esencialmente refleja alteraciones microangiopáticas en el riñón. Aunque se lo considera cada vez más un factor predictivo de riesgo macrovascular en sujetos diabéticos y no diabéticos, la relación precisa entre la microalbuminuria y las lesiones vasculares ateroscleróticas aún no se conoce.

En este estudio, los autores analizan la correlación entre la microalbuminuria diabética, la microangiopatía renal local (determinada por Doppler color en arterias interlobulares), el compromiso macroangiopático sistémico (establecido con Doppler color de carótidas) y el compromiso cerebral funcional microcirculatorio (mediante Doppler transcraneal) en un grupo de pacientes con diabetes tipo 2.

Se incluyeron 70 enfermos consecutivos de más de 60 años asistidos en varias clínicas de diabetes. El diagnóstico se debía haber realizado más de 5 años antes y los pacientes debían recibir terapia oral desde al menos 3 años antes del estudio. No se incluyeron pacientes con hipertensión arterial, fumadores, con enfermedad cardíaca isquémica y complicaciones periféricas macrovasculares, lesiones obstructivas en carótida, episodios previos de isquemia cerebral, encefalopatía por múltiples infartos, malformaciones vasculares o lesiones cerebrales de cualquier tipo. Tampoco se incluyeron sujetos con signos sensitivos o motores de falla autonómica o con proteinuria franca (creatinina en plasma de más de 1.4 mg/dl), con lesiones renales obstructivas o no diabéticas, con dilatación de pelvis renal o con hematuria macroscópica o sedimento anormal de orina, entre otros factores de exclusión.

Se efectuaron registros de presión arterial, medición de peso y talla para calcular el índice de masa corporal (IMC) y se determinó la circunferencia de cintura y cadera. En sangre se midieron los niveles de glucosa, hemoglobina glucosilada, insulina, péptido C, creatinina y perfil de lípidos. Se tomaron muestras de orina para establecer el AER.

Todos los pacientes tenían sobrepeso moderado con un patrón predominantemente androide; buenos valores de presión arterial y funcionalidad normal renal y hepática. En 8 participantes el nivel de colesterol estaba ligeramente elevado mientras que se comprobó hipertrigliceridemia leve en 5 pacientes. La concentración de lipoproteína –Lp(a)– fue normal en todos los individuos. El AER diario fue normal (por debajo de 30 mg en 24 horas) en 31 enfermos y estuvo elevado en 39 sujetos. Sin embargo, ninguno presentó un valor superior a los 300 mg en 24 horas, valor que indica nefropatía diabética.

Las evaluaciones con Doppler demostraron una correlación

fuerte entre todos los índices de microangiopatía diabética. El índice de resistencia (IR) de carótida se asoció significativamente con todos los índices de microangiopatía renal y de reserva vasomotora cerebral. Igualmente, los parámetros de microangiopatía de arterias renales intralobulares se correlacionaron estrechamente con la reactividad vasomotora cerebral. El índice de velocidad de flujo en carótida común (CC)/carótida interna (CI), que se considera un indicador de macroangiopatía de carótida, no se asoció con ningún índice de alteración microangiopática. El AER diario se correlacionó sustancialmente con los índices de microangiopatía renal y cerebral, con el IR de carótida y con la relación de flujo en CC/CI, un marcador de compromiso macroangiopático en carótida.

Toda la microvasculatura está involucrada en la microangiopatía diabética, caracterizada por un engrosamiento de la membrana basal en el sistema vascular y alteraciones funcionales de las células vasculares, en grado variable según los tejidos. En los pequeños vasos, dichas alteraciones se asocian con incremento de la resistencia del flujo sanguíneo, posiblemente con daño arteriolar fijo, reducción de la elasticidad (RE) y reactividad vasomotora (RV). El estudio actual avala el concepto de que en pacientes con diabetes hay compromiso sistémico en la microcirculación, ya que se comprobó que el incremento de la resistencia del flujo en carótida y riñón estuvo estrechamente relacionado con los índices de reactividad vasomotora en riñón y cerebro, expresados como RE y RV. Por otra parte, la relación entre la velocidad de flujo en CC/CI, que representa el índice de macroangiopatía en carótida no se correlacionó con ningún índice de microangiopatía. Este fenómeno sugiere que la macroangiopatía y la microangiopatía diabéticas no están relacionadas.

La albuminuria diaria, estrechamente asociada con todos los parámetros de microangiopatía, también se relacionó con el índice de flujo sanguíneo CC/CI y, por lo tanto, con la macroangiopatía.

Estas observaciones coinciden con hallazgos de estudios recientes que sugieren que la microalbuminuria se asocia con la retinopatía microangiopática y la enfermedad vascular periférica macroangiopática. Varias investigaciones retrospectivas y prospectivas demostraron que el AER, además de predecir nefropatía diabética, es un marcador de mayor riesgo de accidentes cardiovasculares y de mortalidad. Sin embargo, la relación entre microalbuminuria y enfermedad cardiovascular aún es incierta.

Una explicación posible señala que varios factores de riesgo vascular, entre ellos hipertrigliceridemia, elevación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad, hiperhomocisteinemia y aumento de la concentración de fibrinógeno, entre otros, a menudo están presentes en pacientes con diabetes y microalbuminuria. Sin embargo, el incremento importante en el riesgo cardiovascular que se comprueba en estos enfermos es improbable que pueda ser enteramente atribuible a esta combinación adversa de factores de riesgo. Varios trabajos sugirieron la naturaleza sistémica del proceso aterosclerótico: aunque las arterias carótidas y de riñón difieren en tamaño y localización, la magnitud y gravedad de la macroangiopatía se correlaciona en vasos de distinto calibre y ubicados en diversas partes del cuerpo. Desde el punto de vista clínico, los resultados del estudio actual indican que el AER no sólo es el parámetro más temprano de nefropatía diabética, sino que también se lo puede considerar un elemento predictivo de daño cerebrovascular y de alteración carotídea macroangiopática. Por ende, los pacientes con microalbuminuria deberían ser correctamente evaluados con pruebas morfológicas y funcionales que permitan diagnosticar anomalías vasculares.



Información adicional en
www.siic.salud.com/dato/dat043/05704006.htm

La apnea obstructiva del sueño es factor de riesgo cardiovascular

American Journal of Cardiovascular Drugs

Baltimore, EE.UU.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un cuadro clínico caracterizado por episodios de suspensión de la respiración mientras la persona está durmiendo. En condiciones normales, los músculos de la nasofaringe y la orofaringe mantienen un pasaje abierto que permite el flujo de aire hacia los pulmones. Sin embargo, algunas personas tienen un pasaje más estrecho y, durante el sueño, el colapso de los músculos establece una obstrucción que dificulta la circulación de la columna de aire. Por esta misma razón, la apnea obstructiva se asocia con los estertores que producen ronquidos.

Los pacientes con AOS tienen cambios hemodinámicos repetidos durante el sueño, los cuales comprenden alteraciones de la tensión arterial, de la frecuencia cardíaca y de la fisiología cardiovascular. Debido a esta circunstancia, la autora propone incluir esta patología en el grupo de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, como ocurre con la obesidad, el hábito de fumar, la hipercolesterolemia y la hipertensión.

En la etiología de la AOS intervienen varios factores. Hay una estrecha relación entre esta patología y obesidad: 50% de pacientes con AOS tienen un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m². Trastornos anatómicos como adelgazamiento de las paredes faríngeas, hipertrofia de amígdalas, desarrollo excesivo de lengua y úvula y aumento de la circunferencia del cuello (mayor a 43 cm en hombres y más de 41 cm en mujeres) también son considerados factores responsables de AOS.

La información disponible confirma la relación entre esta entidad y las enfermedades cardiovasculares. Numerosas investigaciones demostraron una relación con la hipertensión del 30% al 50%, sin embargo, esta relación ha sido objeto de debate

por mucho tiempo, ya que no existe consenso sobre qué entidad desencadena la sintomatología de la otra. Pese a esta circunstancia, en un estudio aleatorizado y controlado de pacientes con AOS, el grupo con terapéutica tuvo una sustancial reducción de la hipertensión, tanto nocturna como diurna.

Durante los períodos de apnea, el nivel de oxígeno en sangre desciende, y los niveles persistentes de hipoxemia estimulan la vasoconstricción pulmonar. Una presión superior a 20 mm Hg está presente en 15% a 20% de los pacientes con AOS aunque, como en el caso anterior, aún no está claro en qué medida, dicha hipertensión corresponde a AOS o a enfermedad pulmonar primaria.

Asimismo, se relacionó la AOS con enfermedad coronaria. Ambas patologías comparten incremento de la proteína C-reactiva, así como otros factores marcadores de actividad inflamatoria, probablemente por el estrés respiratorio. La expresión aumentada de CD15 y CD11c ha sido observada en la AOS y se conoce su contribución a la aterogénesis.

Por otra parte, se propone una estrecha relación con el accidente cerebrovascular, debido a que pacientes con ictus tuvieron una prevalencia 5 veces mayor de AOS que los individuos sanos.

La AOS, concluye, es una enfermedad prevalente en personas obesas que puede contribuir a la aparición de numerosas patologías cardíacas. La información actual sugiere que en todos los pacientes con enfermedad cardiovascular debe investigarse la presencia de AOS y conductas similares deben observarse en la situación inversa.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat044/05705007.htm

Comparación de costos entre técnicas robóticas y convencionales de cirugía cardíaca

Journal of Cardiac Surgery

Nueva York, EE.UU.

La tecnología robótica no parece incrementar los costos hospitalarios totales de manera significativa. A pesar de que, al considerar los costos institucionales, la cirugía con robot parece tener mayores costos absolutos que las técnicas convencionales, sus beneficios podrían justificar la inversión en esta tecnología.

Las técnicas mínimamente invasivas han sido aplicadas exitosamente en la cirugía cardiotorácica y están ganando popularidad, tanto entre los cirujanos como entre los pacientes. Gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas y en la tecnología, los cirujanos pueden evitar la realización de una esternotomía o una toracotomía y acceder a la cavidad torácica por medio de incisiones más pequeñas. Así, la tecnología robótica y el procesamiento por computadoras les han permitido realizar procedimientos como la reparación de un defecto del septo auricular a través de 4 incisiones toracoscópicas. Aunque esta cirugía asistida por robot otorga beneficios como la reducción de la morbilidad y una mejoría de la recuperación, se ha sugerido que sus altos costos resultan prohibitivos. Sin embargo, los autores del presente trabajo sostienen que, hasta el momento, no existían estudios que compararan los costos de una cirugía realizada por el método abierto estándar con los correspondientes al mismo procedimiento empleando tecnología robótica. Por eso, llevaron a cabo este estudio comparativo con el objeto de determinar si las técnicas robóticas eran verdaderamente más caras que las convencionales.

Se analizaron, de manera retrospectiva, los datos clínicos y financieros de 20 pacientes sometidos al cierre de un defecto del septo auricular y 20 pacientes sometidos a la reparación de la válvula mitral. En cada uno de estos grupos, en 10 pacientes el procedimiento se realizó con tecnología robótica y en los

restantes 10 fue llevado a cabo previa esternotomía. Se analizó el costo total hospitalario, dividiéndolo en costo intraquirúrgico y costo posquirúrgico.

Se observó que la tecnología no determinó un incremento significativo del costo total hospitalario para ninguno de los dos procedimientos estudiados. Sin embargo, al incluir la inversión de capital para el robot a través de su amortización de los costos institucionales (mediante la suma de 2 800 dólares al costo intraoperatorio de cada caso robótico), el costo total hospitalario de los procedimientos robóticos aumentó en 3 773 dólares para el cierre del septo atrial y en 3 444 para la reparación de la válvula mitral con respecto a las técnicas convencionales. El tiempo en el quirófano, uno de los principales factores influyentes en el costo intraquirúrgico, fue significativamente superior en ambos procedimientos robóticos aunque se observó que disminuía con el tiempo. Sin embargo, la tecnología robótica mostró menores costos posquirúrgicos debido a estadías hospitalarias más cortas.

Por otra parte, sostienen los autores, la técnica robótica comprende recuperaciones más rápidas, con el consecuente retorno al trabajo, y mejor calidad de vida posquirúrgica.

Los autores concluyen que, a pesar de que los costos absolutos de las técnicas de cirugía robótica son mayores que los correspondientes a las técnicas convencionales, el principal factor que los incrementa (tiempo en la sala de operaciones) parece disminuir con el tiempo. Así, como en toda nueva tecnología, existe una curva asociada con el uso; a medida que los cirujanos se familiaricen con las técnicas robóticas el tiempo en el quirófano decrecerá, y esto resultará en una significativa reducción en el costo asociado a esta moderna tecnología.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat043/05614007.htm

Diferencias entre los marcadores de riesgo cardiovascular

Atherosclerosis



París, Francia

El colesterol, un importante factor de riesgo cardiovascular, circula en la sangre dentro de partículas que contienen lípidos y proteínas (lipoproteínas). Las lipoproteínas aterogénicas pueden ser estimadas clínicamente a partir de 3 marcadores plasmáticos: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), que son las principales lipoproteínas aterogénicas; colesterol no HDL, que representa a todas las lipoproteínas aterogénicas (LDL y VLDL); y la apolipoproteína B (apoB) que es la principal lipoproteína de todas las aterogénicas.

Clásicamente, las mediciones de apoB y colesterol no HDL tienen una utilidad clínica cuando el cálculo de LDLc es impreciso debido a la gran elevación de los triglicéridos. Excluyendo esta situación, el LDLc es considerado el principal marcador de las lipoproteínas aterogénicas y es utilizado como un factor clave en la determinación del riesgo para sustentar la decisión de tratar la hipercolesterolemia y para evaluar el objetivo terapéutico del tratamiento hipolipemiente. Sin embargo, dicha posición podría ser reconsiderada debido a datos que sugieren que la apoB y el colesterol no HDL son

superiores al LDLc como marcadores de riesgo cardiovascular. Varios estudios de población y clínicos han mostrado que la apoB predice la enfermedad vascular mejor que el LDLc. También, una investigación mostró que el colesterol no HDL fue mejor predictor de mortalidad cardiovascular que el LDLc.

Los autores realizaron un estudio para comparar la capacidad de la apoB, el colesterol no HDL y LDLc de predecir elevado riesgo cardiovascular mediante la evaluación del equivalente de riesgo de enfermedad coronaria (EC) y la aterosclerosis subclínica incluyendo placas extracoronarias en múltiples sitios mediante ecografía y elevado depósito de calcio coronario determinado por tomografía computarizada en 723 hombres asintomáticos.


La fórmula de Friedewald se utilizó para calcular LDLc: colesterol total (CT) – HDLc - (triglicéridos/2.2). El colesterol no HDL fue calculado como: CT - HDLc.

Como resultado, el *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%) por desviación estándar de apoB, colesterol no HDL y LDLc de presentar equivalente de riesgo de EC fue 1.90, 1.78, 1.47; placas extracoronarias: 1.37, 1.31, 1.19, y calcio coronario elevado: 1.35, 1.33, 1.26, respectivamente.

El equivalente de riesgo de EC y la aterosclerosis coronaria y periférica fueron mejor pronosticados por apoB que por colesterol no HDL y LDLc y mejor pronosticados por colesterol no HDL que por LDLc.

La superioridad de la apoB respecto de la predicción del riesgo es congruente con observaciones terapéuticas previas en que esta apolipoproteína resultó superior al colesterol no HDL y LDLc para determinar la efectividad del tratamiento.

Los autores concluyen que la apoB fue el mejor predictor, seguida por el colesterol no HDL y que el LDLc resultó el peor predictor de elevado riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica extracoronaria y coronaria en hombres asintomáticos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05614003.htm

La angina de pecho sin obstrucción coronaria implica riesgo cardíaco incrementado

JAMA

Bologna, Italia

A muchas mujeres con angina de pecho, luego de determinar que sus arterias coronarias son casi normales, se les dice que no están afectadas por una patología cardíaca significativa y no se les ofrece un tratamiento específico, tan sólo se les asegura que no existen motivos de preocupación.


La patología cardíaca con arterias coronarias normales, sin obstrucción demostrada en la angiografía, no es un hecho infrecuente. Se presenta en el 10% de las mujeres con infarto de miocardio con supradesnivel del segmento ST. En los hombres, el porcentaje es del 6%. Los pacientes que presentan evidencia de isquemia miocárdica o infarto de miocardio y patología aterosclerótica no obstructiva de las arterias coronarias son en su mayoría mujeres y no pertenecen a la raza blanca. Generalmente, los síntomas resultan indistinguibles de los que se presentan en caso de una patología arterial coronaria obstructiva. El pronóstico de los pacientes con angina inestable y patología aterosclerótica no obstructiva de las arterias coronarias no es bueno; presentan un riesgo de fallecimiento o de infarto de miocardio a los 30 días de seguimiento del 2%.

Investigaciones recientes han demostrado que por lo menos un 20% de las mujeres con angiografía normal o no obstructiva de las arterias coronarias, presentan una isquemia miocárdica, probablemente ocasionada por una disfunción endotelial relacionada con la aterosclerosis. Esta, en sí, se asocia con un riesgo incrementado de posteriores episodios cardíacos adversos

y el desarrollo de una futura patología obstructiva franca.

Algunos estudios aleatorizados controlados con placebo han mostrado que los antidepresivos tricíclicos, los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, la L-arginina, las estatinas y el ejercicio pueden aliviar los síntomas, la disfunción vascular, o ambos. Sin embargo, se requiere realizar estudios a largo plazo para la evaluación de los índices de episodios cardíacos.

Los pacientes con dolor precordial y angiografías coronarias normales o no obstructivas son en su mayoría mujeres, y muchas tienen un pronóstico no tan benigno como comúnmente se cree. La evaluación de la función endotelial podría ayudar a identificar a los pacientes que presentan un riesgo incrementado de sufrir un episodio cardíaco en el futuro. Debería implementarse un tratamiento con el objetivo de aliviar los síntomas. En este sentido, los autores mencionan a los antidepresivos tricíclicos y los agentes betabloqueantes. Cuando existen factores de riesgo y el riesgo pronóstico es alto, debería implementarse una agresiva terapia antiaterosclerótica con estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o ambos. Es necesario realizar ensayos a gran escala, aleatorizados, para determinar el modo óptimo de prevenir episodios clínicos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05615009.htm

Valor predictivo de la bilirrubina en sangre del cordón umbilical

Acta Paediatrica

Leipzig, Alemania

La ictericia neonatal es un trastorno frecuente; más de la mitad de los recién nacidos la presentan en los primeros 3 a 5 días de vida. Debido al creciente número de altas hospitalarias tempranas, existe un consecuente riesgo de fallar en el diagnóstico oportuno de una hiperbilirrubinemia grave. Por eso, en neonatología, la necesidad de identificación temprana de los recién nacidos en riesgo de presentar hiperbilirrubinemia grave representa un aspecto de gran importancia.

Varios investigadores han intentado hallar un marcador que permita predecir la ictericia posnatal grave en los recién nacidos, algunos a través de la medición de la bilirrubinemia a las 6 horas y hasta las 24 horas de vida y otros a partir de mediciones más tardías. Sin embargo, tomarle muestras de sangre causa dolor al pequeño, y requiere un personal entrenado para el procedimiento. La sangre del cordón umbilical puede obtenerse de casi todos los recién nacidos; ya en la década de 1950 se postuló que la medición en ésta de bilirrubina representaba un marcador predictor de hiperbilirrubinemia. La idea resurgió en 1980 y 1990, aunque estos últimos estudios analizaron grupos pequeños de niños y no discriminaron entre niños de término y niños cercanos al término. Por eso, el objetivo del presente estudio fue investigar el valor predictivo de la bilirrubina en sangre de cordón umbilical para la hiperbilirrubinemia excesiva subsecuente con requerimiento de fototerapia en un grupo de casi 1 500 recién nacidos y evaluar la utilidad de este parámetro en los niños de término y cercanos al término.

Este estudio prospectivo incluyó a todos los recién nacidos sanos de al menos 34 semanas de edad gestacional dados a luz entre 1999 y 2000 en un hospital universitario. Los niños fueron agrupados según fueran de término y de tamaño acorde con la edad gestacional (n = 1 100), de término y pequeños para la edad gestacional (n = 1 63) o de pretérmino o cercanos al

término (n = 78). En todos ellos, inmediatamente después de su nacimiento, se obtuvo sangre del cordón umbilical para la medición de bilirrubinemia. Según los resultados, los niños fueron separados en 4 grupos: aquellos con valores < 20 $\mu\text{mol/l}$ (grupo 1), los de valores entre 20 y < 30 $\mu\text{mol/l}$ (grupo 2), los de valores entre 30 y < 40 $\mu\text{mol/l}$ (grupo 3) y aquellos con cifras > 40 $\mu\text{mol/l}$ (grupo 4). Además, durante por lo menos los primeros 5 días de vida, se midieron los valores de bilirrubina transcutánea a través de la glabela.

Se observó una clara relación entre los niveles de bilirrubina de sangre de cordón umbilical y la aparición posterior de hiperbilirrubinemia en los tres grupos de recién nacidos. Así, ninguno de los 75 niños de término y tamaño adecuado para su edad gestacional pertenecientes al grupo 1 demostró valores de bilirrubina posnatal superiores a 300 $\mu\text{mol/l}$, mientras que esto sí se confirmó en el 0.3% del grupo 2, en el 3.4% del grupo 3 y en el 8.6% del grupo 4. La frecuencia de fototerapia aumentó desde 0% en el grupo 1 hasta 9.6% en el grupo 4. Se observó que los recién nacidos pretérmino mostraban, en general, valores de bilirrubinemia mayores que los niños de término; 6.4% de ellos mostró valores posteriores de bilirrubina superiores a 300 $\mu\text{mol/l}$, en comparación con el 3% de los niños de término que mostraron esta evolución.

Los autores concluyen afirmando que la cuantificación de la bilirrubina en la sangre de cordón umbilical inmediatamente después del nacimiento representa una herramienta de análisis no invasiva y útil para la predicción de la aparición posterior de hiperbilirrubinemia en niños sanos nacidos en término o cercanos al término. Esta técnica puede ayudar a identificar a los niños bajo riesgo y, por lo tanto, a dirigir las intervenciones clínicas, de manera de evitar la recolección innecesaria (y dolorosa para los bebés) de muestras sanguíneas.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat043/05602008.htm

Analizan causas de constipación crónica en los niños

Journal of Paediatrics and Child Health

Melbourne, Australia

La constipación es un trastorno frecuente en la comunidad; se presenta en aproximadamente el 3% de los niños y, en el 70% de ellos, el cuadro responde a los tratamientos médicos o a las modificaciones de comportamiento dentro de los primeros 2 años del diagnóstico; los casos restantes son clasificados como constipación crónica resistente al tratamiento. En el 30% de los niños, la constipación crónica persiste hacia la pubertad, y se asocia con significativos problemas emocionales y funcionales para el paciente y su familia. Una vez que han sido descartadas las causas orgánicas, se considera que los pacientes con constipación presentan problemas psicológicos o de comportamiento en lugar de trastornos físicos. Sin embargo, los problemas de comportamiento frecuentemente desaparecen luego de un tratamiento adecuado de la constipación, lo que sugiere que estos problemas son secundarios a ésta, y no su causa.

Durante los últimos 10 años se han producido importantes avances en la investigación de los trastornos gastrointestinales de motilidad. Una de las técnicas introducidas es la evaluación cencellográfica o radiactiva del tránsito colónico; en ella, el marcador radiactivo (tecnecio o galio) es deglutido y luego la radioactividad se localiza durante diferentes períodos, hasta 48 horas. En la institución de los autores del presente artículo, la realización de estos estudios a partir de 1997 demostró que más de la mitad de los niños con constipación crónica resistente al tratamiento presentan causas orgánicas de su enfermedad. Otra técnica de evaluación consiste en la manometría colónica, es decir, la medición de las presiones intraluminales a través de catéteres; de esta manera, puede constataarse la presencia de contracciones de

gran amplitud que determinan el movimiento de la masa intraluminal. Su ausencia es considerada como marcador de enfermedad.

La constipación de tránsito lento ha sido reconocida en la población pediátrica; su diagnóstico se basa en síntomas clínicos y en el tiempo de tránsito colónico medido por cencellografía y por manometría anorrectal y colónica. Debe diferenciarse esta entidad de la retención anorrectal; esta última se define como constipación de difícil cura con retención en el ano y el recto, precedida por tránsito proximal normal. Sus causas pueden ser orgánicas o de comportamiento. La retención fecal funcional es la acumulación del bolo fecal en el recto como consecuencia de trastornos de comportamiento, que lleva a la defecación dolorosa.

Para los niños en quienes fracasaron los tratamientos médicos estándar (terapia lubricante, laxantes, cambios dietarios, etc.) los principales problemas continúan siendo la impactación del bolo fecal, las frecuentes internaciones hospitalarias para la desimpactación de éste y las consecuencias psicológicas. La neurotrofina 3 es un factor neurotrófico que actúa en el desarrollo del sistema nervioso entérico y aumenta la frecuencia de las deposiciones, refuerza el tránsito intestinal y mejora los síntomas de la constipación.

Los autores concluyen señalando que la constipación crónica es un trastorno de causa orgánica en muchos niños; la mitad de aquéllos que muestran constipación crónica resistente al tratamiento presentan una causa orgánica. Actualmente existen técnicas que permiten diferenciar la motilidad colónica anormal del tránsito lento o la retención anorrectal.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat043/05704010.htm

Carcinoma cutáneo de células escamosas en pacientes que recibieron trasplante

Archives of Dermatology



Estocolmo, Suecia

Los trasplantes de órganos (TO) se realizan con éxito creciente y el número de receptores y los años de vida se encuentran en constante crecimiento. Sin embargo, el lado oscuro de este éxito son las complicaciones de la terapia inmunosupresora que estos pacientes requieren de por vida para evitar el rechazo del nuevo órgano. Existe un incremento del riesgo de cáncer en pacientes sometidos a trasplantes y el cáncer de piel es la neoplasia maligna más común. Para el carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE) existe un incremento del riesgo de 100 veces. El cáncer de piel en pacientes con TO es provocado por la interacción de múltiples factores. Estos incluyen el efecto directo de la inmunosupresión, la exposición a radiación ultravioleta (RUV) y la infección local con papilomavirus humano oncogénico.

La importancia de la RUV deriva de la aparición de tumores principalmente en sitios expuestos al sol, particularmente en individuos de piel clara que han tenido un alto nivel de exposición

a RUV. La forma de bronceado más que la cantidad de exposición solar parece ser el factor más importante.

Los autores realizaron un estudio poblacional retrospectivo para analizar detalladamente la distribución de CCE en diferentes sitios corporales mediante un programa de computación recientemente desarrollado que contiene una figura humana móvil de tres dimensiones. El objetivo fue establecer si existen diferencias por sexo y edad respecto de la localización del CCE en pacientes con TO. Los participantes fueron pacientes que recibieron un TO en Suecia entre 1970 y 1997. De la cohorte de 5 931 pacientes con TO, fueron incluidos 179 pacientes con 475 CCE. La localización de cada CCE fue registrada en el programa de computación.

Como resultado, la cabeza y el cuello fueron los sitios predominantes en los hombres, y el tronco, en las mujeres. El sitio más común en pacientes más jóvenes –nacidos a partir de 1940– fue el pecho y, en los pacientes mayores, la cara. La oreja fue una localización frecuente en hombres, pero no se encontraron tumores en dicho lugar en las mujeres. En general, los pacientes con TO eran menores en comparación con la población general sueca con CCE.

Estos hallazgos destacan la importancia de la RUV. Además, las diferencias entre hombres y mujeres podrían corresponder a diferencias en el peinado, que determinaría protección por el pelo en el caso de las mujeres. También, los hombres de mayor edad carecen de esta protección en la cabeza y el cuello con la pérdida del pelo y la calvicie.

Los autores concluyen que existen diferencias en la distribución anatómica del CCE en pacientes sometidos a trasplantes respecto del sexo y la edad, en Suecia. El grado de exposición solar se considera el factor más importante para explicar dichas diferencias y resalta la importancia de evitar la exposición al sol en este grupo de pacientes y de utilizar ropa protectora y pantallas solares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05617004.htm

Diagnóstico por resonancia magnética en pacientes con espondiloartritis

Radiographics

Berlín, Alemania

Los hallazgos por imágenes en las espondiloartritis son muy sutiles, por lo que al estudiarlas mediante resonancia magnética (RM) se debe tener especial cuidado en la elección del protocolo, a diferencia de lo que ocurre con la radiografía convencional.

Las espondiloartritis seronegativas son un conjunto de enfermedades que afectan las articulaciones, no asociadas a la presencia de nódulos o de factor reumatoideo, entre las que se encuentran la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la psoriásica, la artritis asociada a enfermedad inflamatoria gastrointestinal y las espondiloartritis indiferenciadas. El diagnóstico se realiza de acuerdo con los antecedentes y hallazgos clínicos; puede presentarse también compromiso sistémico, a saber, uveítis, entesitis calcánea o artritis periférica. La prevalencia del total de las espondiloartritis oscila entre 0.5% y el 1.9%. Con excepción de las formas indiferenciadas, que se diagnostican aun sin la presencia de signos radiológicos específicos de sacroileítis, y de la artritis psoriásica, caracterizada por la presencia de parasindesmofitos, los estudios por imágenes no se utilizan para diferenciar los diferentes subtipos.


Al igual que en otras enfermedades reumáticas, el diagnóstico y el tratamiento tempranos son esenciales a fin de evitar el daño estructural y la incapacidad funcional. Por esta razón, son necesarios los estudios por imágenes de la articulación sacroiliaca y de la columna vertebral en su

totalidad. La RM es de especial importancia en relación con el diagnóstico de aquellos hallazgos más sutiles, que la radiografía convencional no visualiza.

Las modificaciones de la unidad discovertebral observadas por RM se clasifican en: lesión aguda inflamatoria, degeneración grasa de la médula ósea posinflamatoria y anquilosis.

La RM permite el diagnóstico temprano de las espondilitis anterior y posterior y de espondilodisquitis, en comparación con la radiografía convencional, en la que los hallazgos suelen ser más tardíos. También la RM permite mejor visualización de toda la columna vertebral, al evitar las dificultades generadas por la parrilla costal y los pulmones. La entesitis es otra entidad cuyo diagnóstico se ve facilitado por medio de la RM, ya que las modificaciones características presentes suelen escapar a la radiografía convencional.

Los autores concluyen que las espondiloartritis se caracterizan por presentar imágenes típicas en la RM, aunque estos cambios no sean específicos y se puedan presentar en otras enfermedades degenerativas. En aquellos pacientes con antecedentes de dolor inespecífico de la columna vertebral que se realicen una RM, es sumamente importante la clasificación de los hallazgos en forma correcta, y la evaluación de la articulación sacroiliaca por medio de otros métodos diagnósticos. El seguimiento de los cambios inflamatorios por medio de las imágenes brinda una evaluación objetiva de la efectividad de la terapéutica aplicada.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05621018.htm

Influencia del sexo en la eficacia y seguridad de las drogas

Journal of Women's Health



Seattle, EE.UU.

La FDA de los EE.UU. revisó 300 solicitudes de nuevas drogas entre 1995 y 2000. Entre las 63 que incluyeron análisis según el sexo, 11 de ellas mostraron más de 40% de diferencias farmacocinéticas entre varones y mujeres, que si bien fueron incluidas en los respectivos prospectos, no incluyeron recomendaciones basándose en el sexo de los pacientes.

El sexo femenino mostró ser un factor de riesgo para efectos adversos clínicamente relevantes. Pero la distinción entre los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos con relación a las diferencias sexuales suele ser más dificultosa.

Hay muy pocos datos que den cuenta de las diferencias por sexo en la absorción o biodisponibilidad de las drogas. En un pequeño estudio que evaluó los efectos de la ingesta sobre la absorción de aspirina con cubierta entérica, las mujeres presentaron una prolongación significativa del tiempo de residencia gástrica y un marcado retardo de la absorción con las comidas, en comparación con los hombres. El etanol presenta un aumento de la biodisponibilidad en las mujeres debido a la disminución de la alcohol deshidrogenasa gástrica.

Antes de 1993, las mujeres no se incluían frecuentemente en los estudios de bioequivalencia basándose en la presunción de que al hacerlo aumentaría en forma significativa la variabilidad interindividual, haciendo necesario el aumento del tamaño de la muestra. Pero en un análisis de 26 estudios de bioequivalencia que incluyeron 94 conjuntos de datos, realizado por la FDA, se mostró la existencia de más de un 20% de diferencias relacionadas con el sexo en las áreas bajo la curva concentración-tiempo (ABC) o en la concentración máxima (C_{max}).

La corrección según el peso corporal redujo la diferencia al 15%. De allí en más, la FDA aconsejó no excluir a las mujeres de los ensayos de bioequivalencia.

Por lo general los varones pesan más que las mujeres, pero la mayor parte de las dosis de los medicamentos no se corrigen según el peso corporal. Para aquellas drogas evaluadas por la FDA, no realizar estos ajustes resulta en 20% a 88% de aumento de las ABC en las mujeres comparadas con los varones. Para aquellas drogas con márgenes terapéuticos estrechos o con curvas dosis-concentración empinadas o con ambas características, esto puede aumentar significativamente el perfil de efectos adversos en las mujeres. Un estudio mostró que si una mujer pesaba más de 70.5 kg, tenía un incremento de 1.6 veces en el riesgo de ineficacia de los anticonceptivos orales. Con más de 70.5 kg de peso y un régimen de anticonceptivos orales de bajas dosis, el riesgo relativo (RR) se cuadruplicó.

Las mujeres presentan mayor porcentaje de grasa corporal que los varones, lo que puede afectar el volumen de distribución (V_d) de ciertas drogas. Las mujeres tienen mayor V_d para el diazepam y la vancomicina y menor para el alprazolam, etanol y netilmicina. El V_d es importante para el cálculo de las dosis de carga y puede afectar la C_{max} , la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) y la duración de efecto. Por ejemplo, el aumento del V_d disminuirá la C_{max} .

aumentará la $t_{1/2}$ y la duración de efecto cuando la misma dosis se administra a una mujer en comparación con un varón.

Las familias de enzimas más importantes del metabolismo de fármacos son las del citocromo P450 (CYP), las glucuronidasas (UGT) y las N-acetiltransferasas (NAT). La función primordial de las enzimas hepáticas es doble: el metabolismo de los compuestos endógenos y la biotransformación de los exógenos, como las drogas.

Las CYP constituyen una superfamilia de enzimas localizadas principalmente en el hígado, pero también en el tracto gastrointestinal, pulmones y riñones. Las isoenzimas individuales están compuestas de 3 familias principales (CYP1, CYP2 y CYP3) e isoenzimas específicas involucradas en el metabolismo hepático de la mayor parte de las drogas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4. La actividad de estas enzimas depende de factores genéticos, fisiológicos y ambientales.

Los polimorfismos genéticos en la expresión de varias enzimas CYP son responsables de los efectos que hacen a la eficacia y seguridad de las drogas predominantemente metabolizadas por dichos sistemas. La CYP1A2 se relaciona con la oxidación de teofilina, cafeína, clozapina, olanzapina, tacrina y ondansetrón. Es una isoenzima pasible de ser inducida por el hábito de fumar, lo que quizá contribuya a la gran variabilidad entre individuos de la actividad de la enzima. El tabaquismo aumenta en mayor medida el metabolismo de la teofilina en los hombres que en las mujeres. También se demostró mayor actividad de esta isoenzima en los varones de raza blanca y chinos, en comparación con las mujeres.

La enzima CYP2B6 metaboliza parcialmente más de 30 sustratos, como alfentanilo, ketamina, propofol, ciclofosfamida, tamoxifeno y nevirapina. Existe una variabilidad centuplicada de la actividad de la CYP2B6 entre los diferentes individuos. Un estudio indicó que las muestras hepáticas obtenidas de mujeres tenían 3.9 veces más ARNm y 1.9 veces más actividad en comparación con los varones. La actividad de la enzima resultó 3.6 y 5.8 veces mayor en mujeres hispanoamericanas en comparación con las de raza blanca o negra.

Las enzimas CYP2C representan aproximadamente el 20% de las CYP hepáticas. La CYP2C9 es responsable del metabolismo de la S-warfarina (el isómero activo de la warfarina racémica), fenitoína, varios de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como diclofenac, piroxicam e ibuprofeno y sulfonilureas (tolbutamida, glimepirida, glibenclamida).

La CYP2C19 metaboliza la S-mefenitoína, los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) y el diazepam y su metabolito más importante, el desmetildiazepam. La incidencia de metabolizadores lentos es de 15% a 25% en la población asiática en comparación con 2% a 5% de los sujetos de razas blanca y negra. Su actividad es mayor en mujeres chinas que en los varones. Por el contrario, se demostró actividad más baja en mujeres israelíes y de raza negra en comparación con los hombres. No se observaron diferencias de actividad relacionadas con el sexo en árabes sauditas y filipinos.

La forma CYP2D6 es responsable del metabolismo de más de 40 fármacos, incluidos los antidepresivos tricíclicos, analgésicos y betabloqueantes. Los sujetos de raza blanca presentan una incidencia estimada de metabolizadores lentos del 5% al 10% y los asiáticos, los de raza negra, árabes, indios y egipcios, de menos del 2%. No se demostraron diferencias dependientes del sexo respecto de la incidencia de metabolizadores lentos.

Muy pocas drogas se eliminan por la CYP2E1: etanol, cloroxazona, halotano, isofluranol, dietiléter y metoxifluranol. Esta isoforma es la CYP más importante pasible de ser inducida por el etanol. Las mujeres no fumadoras tienen un 30% de menor actividad de la enzima que los varones, diferencia no observada en sujetos consumidores de alcohol. La depuración de

la clorzoxazona resultó 30% menor en varones japoneses comparados con los de raza blanca.

La CYP3A4 es el citocromo más abundante del hígado y tracto gastrointestinal humano, contribuye con aproximadamente el 30% de las CYP hepáticas. Si bien no hay polimorfismos genéticos aparentes con esta enzima, existen pruebas de un aumento de su actividad en las mujeres, además de diferencias interraciales y relacionadas con la edad.

La CYP3A4 metaboliza los esteroides endógenos y exógenos, por lo que las diferencias dependientes del sexo no son sorprendentes y fueron demostradas para drogas como eritromicina, metilprednisolona, prednisolona, tirilizad, metadona, tacrolímús, modafinilo, diltiazem, nifedipina, triazolam, ciclosporina y verapamilo.

Las mujeres exhiben en promedio 20% a 50% mayor actividad que los varones. Las mujeres asiáticas presentan, asimismo, una disminución significativa de dicha actividad comparadas con las de la raza blanca.

Las glucuronidasas se localizan en el retículo endoplásmico hepático y consisten en dos subfamilias principales: UGT1 y UGT2. La primera cataliza la conjugación de una variedad de fenoles xenobióticos y bilirrubina. La UGT2 cataliza fundamentalmente la glucuronidación de los esteroides y ácidos biliares, además de los fármacos. Se demostraron polimorfismos en la UGT1A1, lo que provoca hiperbilirrubinemia en 2% a 12% de la población, y en la UGT2B7, la isoenzima responsable del metabolismo de la morfina y la zidovudina. Se vio que en las mujeres la actividad UGT disminuye para drogas como temazepam, oxazepam, paracetamol, ácido clófrico, diflunisal, labetalol y ácido micofenólico.

La N-acetiltransferasa NAT2 cataliza procainamida, sulfasalazina, isoniazida y sulfametoxazol. Los polimorfismos genéticos de la NAT2 resultan en los tipos acetiladores lentos y rápidos. La incidencia de acetiladores lentos es de aproximadamente el 50% en los individuos de raza blanca y negra y del 10% a 20% en asiáticos.

Los varones poseen 50% más de depuración renal para la amantadina, que es secretada activamente por el transportador de cationes orgánicos (OCT2).

La glucoproteína-P (GpP) es un transportador proteico muy

importante de tejidos como placenta, cerebro, intestino, testículos, hígado y riñones. La GpP disminuye la absorción y aumenta la depuración renal de xenobióticos específicos. Muchas de las drogas metabolizadas en este nivel son también sustrato de la CYP3A4.

La tasa de filtración glomerular (TFG) es 10% menor en las mujeres que en los hombres luego de la corrección para el peso corporal. La depuración de la digoxina, fármaco predominantemente eliminado por los riñones, es 12% a 14% menor en las mujeres. La digoxina también es sustrato de la GpP. Los varones, al disponer de una cantidad mayor de GpP, pueden presentar teóricamente una disminución de la biodisponibilidad y un aumento de la depuración renal. Un estudio reciente mostró que las mujeres medicadas con digoxina debido a insuficiencia cardíaca exhibieron mayor tasa de mortalidad comparadas con las que recibieron placebo.


Las mujeres también tienen disminuida la depuración renal de muchas clases de antibióticos que se eliminan casi sin cambios en la orina, como vancomicina, ceftazidima, cefepima y feroxacina.

Se demostró que las mujeres tienen elevado el riesgo para prolongación del intervalo QT y *torsades des pointes* con fármacos como quinidina, amiodarona, bepridil, disopiramida, ibutilida, sotalol, eritromicina, pentamidina, terfenadina, clorpromazina y pimozida.

También se comunicó que las mujeres premenopáusicas responden mejor a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los varones a los antidepresivos tricíclicos.

En conclusión, ha habido un progreso en el entendimiento de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas debido al sexo. Los modelos animales han provisto pruebas sólidas de estas diferencias que todavía no han podido comprobarse ni validarse completamente en seres humanos.

Sin embargo persiste la falta de datos sólidos en cuanto a los efectos de un sinnúmero de drogas en estados como el embarazo, lactancia y en la infancia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05615010.htm

Consideraciones en el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

Drug Safety

Shatin, Hong Kong

Los datos conflictivos respecto de la influencia de la infección por *Helicobacter pylori* sobre el riesgo de úlcera en pacientes que reciben antiinflamatorios no esteroides (AINE) podrían explicarse por la heterogeneidad de los diseños de estudio y la respuesta variada del huésped a la bacteria. Los factores que pueden afectar la evolución incluyen la elección de pruebas diagnósticas para *H. pylori*, complicaciones ulcerosas previas, uso concomitante de supresores de ácido, personas que no utilizan AINE versus consumidores habituales de larga data y bajas dosis de aspirina versus AINE.

La información reciente sugiere que la erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de úlcera en pacientes que van a comenzar a recibir AINE pero no en aquellos que ya se encuentran en tratamiento con éstos.

Debido a que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) empeora la gastritis asociada con *H. pylori*, debería detectarse la presencia de la bacteria y erradicarse en caso de estar presente, antes de iniciarse la profilaxis a largo plazo con IBP.


Los pacientes con infección por *H. pylori* y antecedente de complicaciones ulcerosas que requieren AINE, deberían recibir IBP o misoprostol luego de la curación de la infección.

Entre los individuos con esta infección y complicaciones ulcerosas previas, que toman aspirina en bajas dosis, el

tratamiento prolongado con IBP reduce el riesgo de úlcera complicada en caso de falla en la erradicación de *H. pylori* o si el paciente utiliza AINE de manera concomitante.

Los datos actuales sobre la seguridad gástrica de AINE selectivos de la COX-2 en pacientes con *H. pylori* son conflictivos. En vista del potencial riesgo cardiovascular de estos fármacos, es importante sopesar los efectos adversos potenciales contra los beneficios en un paciente individual.

En conclusión, deberían realizarse pruebas para detectar *H. pylori* en sujetos con antecedentes de complicaciones ulcerosas. La bacteria debería ser erradicada en todos los pacientes infectados debido a que no es posible determinar si las complicaciones ulcerosas son causadas por *H. pylori*, los AINE o ambos. Aquellos que requieren continuar con AINE deberían recibir un IBP o misoprostol para prevenir la recurrencia de la úlcera. En los sujetos con antecedentes de úlcera que requieren aspirina en bajas dosis, la erradicación de la bacteria reduce el riesgo de hemorragia ulcerosa recurrente. El requerimiento por parte de estos pacientes de supresores de ácido a largo plazo depende del resultado de la erradicación y del uso concomitante de AINE. El tratamiento a largo plazo con IBP es beneficioso si la erradicación de *H. pylori* no ha sido exitosa y si utilizan AINE.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05615001.htm

Cirugía de puente coronario con implante en pacientes octogenarios

Canadian Medical Association Journal



Halifax, Canadá

En los últimos años, parece haber aumentado la proporción de pacientes a quienes se les realiza una cirugía de puente coronario con injerto (PCI) cuya edad es de 80 años o más. En esta población, la evolución posterior parece ser más adversa que en los de menor edad aunque, con el transcurso del tiempo, la diferencia con respecto a la mortalidad parece reducirse.

La población está envejeciendo rápidamente y, como consecuencia, un creciente número de octogenarios son referidos para terapia con PCI. Estudios previos han sugerido que los ancianos sometidos a este tratamiento quirúrgico presentan peores resultados que los pacientes más jóvenes; más aun, se ha sugerido que, para los octogenarios, los costos son mayores y la recuperación más lenta, lo cual ha generado un debate acerca del uso apropiado de los recursos del cuidado de la salud.


A pesar de lo anterior, se ha visto que los resultados del PCI en los ancianos son mejores que los de intervenciones coronarias percutáneas o la sola terapia médica cuando la extensión de la enfermedad coronaria es tal que se indica su revascularización. La evolución de los octogenarios luego de un procedimiento de PCI

en Canadá (país de los autores del presente trabajo) no ha sido descrita, aunque resulta esencial para poder llevar a cabo un debate de información y determinar políticas adecuadas al respecto. Por eso, el objetivo de los investigadores fue describir las características y resultados en los pacientes de 80 años o mayores sometidos a PCI en Canadá, y comparar sus evoluciones con las correspondientes a los pacientes de menor edad. Por otro lado, examinaron los cambios en los resultados a través del tiempo.

Fueron analizados los datos de todos los sujetos a quienes se les realizó PCI durante el período 1996-2001 en 4 centros canadienses. Durante el período considerado, 15 070 pacientes fueron sometidos al procedimiento analizado. En suma, el 4.8% tenían 80 años o más, proporción que, considerada por cada año, resultó creciente (3.8% en 1996 a 6.2% en 2001). Se observó que la tasa cruda de mortalidad fue mayor en los octogenarios que en los más jóvenes (9.2% y 3.8%, respectivamente), así como la tasa de accidente cerebrovascular (ACV): 4.7% y 1.6%, respectivamente.

Los octogenarios mostraban una mayor carga de trastornos comórbidos y una presentación de mayor urgencia al momento de la cirugía; sin embargo, aun después del ajuste, los ancianos continuaron mostrando un riesgo aumentado de muerte intrahospitalaria y de ACV (*odds ratio* de 2.64 y 3.25, respectivamente). Con el transcurso del tiempo, se observó que declinó la mortalidad para ambos grupos, así como la diferencia entre ellos, pero no disminuyó la incidencia de ACV.

Las tasas de mortalidad y ACV entre los pacientes octogenarios a quienes se les realizó una cirugía de PCI, concluyen los autores, fueron superiores a las correspondientes a aquellos de menor edad; sin embargo, con respecto específicamente a la mortalidad, la diferencia parece haberse reducido con el transcurso del tiempo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05615006.htm

Uso inadecuado de medicamentos en los hogares de ancianos

Annals of Pharmacotherapy

Athens, EE.UU.

Los ancianos que residen en hogares parecen recibir con frecuencia medicación de manera inapropiada, lo cual parece asociarse a resultados adversos en su salud, particularmente con la ingesta inapropiada de propoxifeno.

Los ancianos que reciben cuidados a largo plazo parecen usar más medicamentos que cualquier otro grupo de pacientes. El tratamiento farmacológico en esta población se complica por los cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento y por la mayor probabilidad de comorbilidades que, a su vez, alteran la farmacodinamia y la farmacocinética de los medicamentos. Beers ha establecido un criterio para la determinación del uso inapropiado de medicamentos; éste fue empleado en varios estudios realizados en ancianos, lo que ha mostrado un nivel de prescripción inadecuada de hasta 40% en los hogares de cuidado de dicha población. Desafortunadamente, existen pocos estudios que analicen la relación entre el uso inapropiado de medicamentos y la incidencia de resultados adversos en la salud. Por eso, el objetivo del presente estudio fue identificar la prevalencia del uso inapropiado de medicamentos en los pacientes ancianos en un grupo de hogares de cuidado del estado norteamericano de Georgia según el criterio de Beers, así como analizar su relación con la probabilidad de un resultado adverso.

Se analizaron los datos de 1 117 pacientes pertenecientes a 15 hogares de ancianos. Mediante la aplicación del criterio de Beers se analizó la incidencia de uso inapropiado de medicamentos. La medicación total de cada anciano estaba

representada por la suma de los medicamentos prescritos y aquellos de venta libre usados durante el mes analizado.

Se observó que el 46.5% de los pacientes recibía por lo menos una medicación inapropiada; de éstas, el 45.1% pertenecía a medicamentos prescritos, mientras que el 4.0% correspondía a aquellos de venta libre. Los medicamentos más frecuentemente empleados de manera inapropiada fueron el propoxifeno, la prometazina, la hidroxicina, los suplementos de hierro de altas dosis y la digoxina. El 12.3% de los ancianos presentó al menos un resultado adverso en su salud (internación, consulta en sala de emergencias o muerte). Según un análisis de regresión, aquellos ancianos que tomaban una gran cantidad de medicamentos tenían una probabilidad significativamente más alta de recibir un agente farmacológico inapropiado (*odds ratio* de 1.13), mientras que los pacientes con diagnóstico de demencia fueron quienes mostraron la menor probabilidad (*odds ratio* de 0.74). Por otro lado, el uso inapropiado de medicación aumentaba en más del doble la probabilidad de presentar por lo menos un resultado adverso (*odds ratio* de 2.39); en particular, el uso de propoxifeno sólo se asoció de manera significativa con una mayor incidencia de resultados adversos.

Los autores afirman que el uso inapropiado de medicamentos es un fenómeno frecuente entre los ancianos que reciben cuidados en hogares, y se asocia con un riesgo aumentado de resultados adversos en su salud.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05614008.htm

Para comunicarse por correo electrónico con Salud(i)Ciencia, escribanos a expertos@siicsalud.com, indicando "Carta al Editor" en el asunto o "subject". Las características de las cartas deben consultarse en www.siic.info/inst-castellano.htm.



S(i)C., Vol. 13 N° 3

Consideraciones acerca de la evolución y el tratamiento de la artritis psoriásica

Sr. Editor:

Deseo comunicarle algunas consideraciones que agregan un poco de información al artículo canadiense sobre las características y evolución de la artritis psoriásica que apareciera en *Annals of the Rheumatic Diseases* y que ustedes reprodujeran en versión resumida en *Salud(i)Ciencia* Vol. 13

N° 3. En él se describen detalladamente signos y síntomas, y la prevalencia, eventos de especial significación debido a que este tipo de artritis es la segunda en frecuencia después de la artritis reumatoidea y, asimismo, pasa inadvertida en la consulta diaria. El propósito de esta carta no es extenderme en esos aspectos, en virtud de que fueron explicados en el artículo—desde la clasificación en 5 clases según sus signos clínicos hasta la comorbilidad asociada—sino realizar algunos aportes sobre el tratamiento. La artritis psoriásica, en sus inicios, se presenta de forma lenta y con síntomas moderados que responden muy bien a los antiinflamatorios no esteroides e infiltraciones intraarticulares con corticoides, de ahí que en ocasiones, y si el médico no tiene en cuenta los signos cutáneos de la psoriasis, pase inadvertida, llegándose a estadios con complicaciones funcionales.

La utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME), como metotrexato y ciclosporina A, demostró resultados significativos en la artritis reumatoidea. Esta circunstancia motivó que se extendieran sus indicaciones para la artritis psoriásica, en particular para aquellos pacientes refractarios al tratamiento inicial, puesto en que los FAME disminuyen la infiltración linfocitaria de la sinovial e inhiben la angiogénesis. Sin embargo, no existe evidencia que muestre resultados significativos y, en ese sentido, estas drogas, pese a reducir la inflamación intraarticular, no se asocian, en la mitad de los pacientes tratados, con descenso del dolor ni con mejoría en la calidad de vida.

En los últimos años, y ahora sí sobre la base de información científica, tanto la FDA como la Comisión Europea aprobaron la comercialización de dos fármacos, producidos por ingeniería genética, para el tratamiento de la artritis psoriásica en pacientes refractarios al tratamiento convencional. Se trata de las drogas etanercept—una proteína que se une al factor de necrosis tumoral alfa impidiendo que se acople al receptor— e infliximab, un anticuerpo que neutraliza el factor de necrosis tumoral alfa. Por los resultados obtenidos y sobre todo por la seguridad que presentan y la comodidad para su administración, constituyen agentes muy eficaces para el tratamiento de la artritis psoriásica.

Gustavo Hojman
Médico Traumatólogo
ghojman@mac.com



S(i)C., Vol. 13 N° 2

¿De quién es la decisión?

Sr. Editor

Me dirijo a usted para hacerle llegar mi reflexión con respecto al artículo, publicado en el volumen 13, N° 2 de 2005 de su revista *Salud(i)Ciencia*, denominado "Parto mediante cesárea programada o fórceps medio. ¡Dejemos elegir a la paciente informada!". Me pareció interesante, principalmente por la nueva tendencia a permitir que la paciente decida con respecto a la vía de parto.

Es sumamente útil la participación conjunta de los profesionales médicos y la pareja en la toma de decisiones, siempre y cuando ambos se encuentren informados y actualizados en el tema, hecho que dependerá, en primera instancia, de la información que el obstetra suministre y de los medios de comunicación. Es difícil conciliar dos perspectivas diametralmente opuestas, y una buena relación entre médico y paciente se genera cuando imperan la confianza y el respeto.

Sin embargo, opino que las decisiones del médico con respecto a la mejor manera de terminación del embarazo tienen características muy particulares, y no sólo dependen, como dice el autor, de factores inherentes como el sexo y la experiencia personal, sino que también, en determinadas circunstancias, la situación clínica determina la toma de decisiones no planificadas previamente.

Es extremadamente raro que se planifique un parto con fórceps, y así como existen obstetras que les informan a sus pacientes que no utilizan fórceps y que prefieren realizar una operación cesárea, en la sala de parto y ante una falta de desprendimiento de la presentación, la indicación obstétrica sería la utilización de fórceps. Tampoco nos olvidemos que no todos los médicos han sido entrenados en la utilización de este método, y que aunque con conocimiento y experiencia tiene sus indicaciones precisas y es seguro y eficaz, en algunos casos sería preferible optar por la cesárea, si la razón es la inexperiencia del médico en materia de fórceps.

Finalmente, si el tema en cuestión es la posibilidad de incontinencia, tanto urinaria como anal, y de prolapso pelviano, existe evidencia que establece que los riesgos son menores con la cesárea, pero aun así creo que el fórceps no es una vía de parto que se planifica, y que en todo caso se realiza en una situación que no permitirá el tiempo necesario para el abordaje quirúrgico.

No debe dejarse de lado el aspecto legal; si bien es importante tomar en cuenta las opiniones y las decisiones de la pareja, no nos debemos olvidar que finalmente el resultado obstétrico materno y fetal depende de los profesionales médicos.

María Fernanda Vázquez
Médica Tocoginecóloga
ferchuvazquez@hotmail.com

Bibliografía

- Mease PJ, Antoni C y col. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005 64 suppl 2:ii49-54.
- Lehnen M, Franckson T y col. Successful infliximab therapy of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in a patient with cirrhosis. *Br J Dermatol* 2005 153:212-214.
- Romero Crespo I, Anton Torres R y col. Pharmaceutical care of patients with rheumatoid and psoriatic arthritis receiving etanercept. *Farm Hosp* 2005 29:171-176.
- Sieper J, Braun J. Anti-TNF agents for the treatment of spondyloarthropathies. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005 7:235-246.
- Gladman D, Antoni C y col. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 64 suppl 2:ii14-17.

Cartas al editor

Para comunicarse por correo electrónico con Salud(i)Ciencia, escribanos a expertos@siicsalud.com, indicando "Carta al Editor" en el asunto o "subject" de su correo electrónico. Las características de las cartas deben consultarse en <http://www.siic.info/inst-castellano.htm>

1. Extension

Original Articles

Submit your paper in two versions:

1. **Long version:** to be published in SIIC's website (<http://www.siicsalud.com>) (ISSN 1667-9008).

Long version manuscripts should not exceed 5,000 words.

2. **Short version:** to be published in the printed collections of SIIC - Journal *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos*, *Temas Maestros*, etc). Short version manuscripts length is of 1,500 to 3,000 words.

If you prefer to write only one version, it must not exceed 3,000 words.

Reviews

Manuscripts should not exceed 5,000 words.

The length for both Original Articles and Reviews 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.

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. (*)

3. Author/s

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. *Original Articles:* No more than six co-authors may be included. *Reviews:* No more than two co-authors may be included.

4. Covering Letter (*)

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

Mention in no more than 10 words the main subject of your article.

7. Specialties

Mention the main specialty and other specialties related to your manuscript.

8. Essence

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 (*)

11. Statistics

Describe statistical methods with enough detail

to enable the reader with access to the original data to verify the reported results. When data are presented in a table, the statistical methods used to evaluate the data should be clearly stated in a footnote for each method. Specify the computer software used.

12. Drugs

Identify drugs and natural and/or synthetic chemicals by their generic names. Avoid using commercial names or trade marks. Write down drug names according to *MeSH*.

13. Illustrations, Figures and Tables (*)

14. Multiple Choice Evaluation

Write down a multiple choice evaluation for readers, i.e. write a question and four answers. You should state which is the correct answer and add a brief founded explanation.

15. Ethics

The manuscript should be written according to ethical standards that include patients informed consent, if needed. (*)

When reporting experiments on human subjects or animals authors should indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards on human and animal experimentation. (*)

See on-line FORMS at <http://www.siicsalud.com/inst-ingles/ethics.htm>

16. Acknowledgement

The page preceding the references can include a statement thanking those who assisted substantially with work, technical help, writing assistance, or general support relevant to the study. Financial and material support can also be acknowledged.

17. Conflicts of Interest and Funding Disclosure

State explicitly whether potential conflicts of interest do or do not exist according to *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (www.icmje.org).

See on-line FORM at <http://www.siicsalud.com/inst-ingles/conflictsofinterest.htm>.

18. Submittal Form (*)

19. Personal Photograph

Include your personal photographs digitalized at 300 dpi (dots per inch) in an JPG file (photo.jpg), or printed on high-quality photographic paper 2 inches wide or bigger.

20. Software required for text and illustrations (*)

21. Remittance by e.mail (*)

22. Remittance by post mail (*)

23. Postal Addresses (*)

24. Peer Review and Notification of Acceptance

Every manuscript submitted to SIIC undergoes external peer review. When the *Scientific Review Committee* has assessed that a manuscript is acceptable for publication on the basis of scientific merit the author is required to sign the **Authorship Certificate and Copyright Assignment**.

See on-line FORM at <http://www.siicsalud.com/inst-ingles/authorshipcertificate.htm>

The manuscript then undergoes editorial process. If they have been prepared according to the criteria set forth in this instructions, this process will be successfully completed. If something fails the author will be required to supply what might be missing or has not been prepared as required. Once this process is finished the manuscript is scheduled for publication in www.siicsalud.com and a notification is mailed to the author. The author may use his manuscript for other publications only if:

- The author asks SIIC for a written permission and informs the title of the journal.
- SIIC is acknowledged as original source.

- The manuscript has already been published by SIIC.

25. Printed publication of short version of your manuscript

SIIC will send you an issue of the journal that includes your work as soon as it is published. You will receive by post mail the issue so you can see the complete original version of the publication. Please, take into consideration the following: virtual and paper publication times are very different, SIIC publishes articles of Invited Experts on the Internet every day while printed publications are published every two months.

Case Reports

Write your Case Report in English.

Include no more than four authors. (*) Item 3

Submit your Case Reports with a Covering Letter. (*) Item 4

Provide an Abstract of about 50 words.

The text should be of 800 to 1,500 words. The abstract, references, tables or illustrations are not included within this length limit. Include a word count at the beginning of the text.

Provide three key words. Read recommendations in Items 7, 11, 12, 13 and 15. (*)

Include no more than ten references. (*) Item 10

You may submit up to two photographs, illustrations or figures. They should be at least 300 dpi provided as JPG files. (*) Item 20.

Submit your Case Report by electronic mail including the words **Case Reports** in the "Subject" of the e.mail heading. (*) Item 21

Submit your Case Report by post mail. (*) Item 23

Data Form for Case Reports Submission You may access the Data Form at <http://www.siicsalud.com/ccforming.doc>

Letters to the Editor

The only type of letters to be considered are those that comment on an article published in the Journal or letters reporting original research. Up to two authors can be included.

Letters discussing articles that have been published in the last two issues of Salud(i)Ciencia.

- Should be short and directly related to the article in question.
- Should be submitted within 90 days the original article's publication.
- Should not exceed 400 words.
- Should include up to four references, one being the article discussed.

Letters reporting original and novel research or reduced case series studies.

- Should not exceed 600 words.
- Could have up to six references and could include one table or illustration.

The editor reserves the right to shorten letters if necessary and to make minor editorial alterations without reference to the writer.

Letters should be submitted electronically to expertos@siicsalud.com. The words **Letter to the Editor** should be written in the "Subject" of the e.mail heading, or submitted by fax to number 54 11 4 331 3305.

These Instructions comply with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" established by the Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org).

For further information or inquiries, please contact expertos@siicsalud.com, or call to telephone number (0054 11) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305.

(*) Consult at <http://www.siic.info/inst-ingles.htm>

1. Extensión

Artículos Originales

Presente su artículo en dos versiones:

1) La primera versión será publicada en <http://www.siicsalud.com> (ISSN 1667-9008).

El límite de extensión del texto será de 5 000 palabras.

2) La segunda versión será editada en las colecciones impresas de SIIC: *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos* o las que correspondan.

La extensión de la segunda versión será de 1 500 a 3 000 palabras.

Si opta por escribir una sola versión no deberá superar las 3 000 palabras.

Revisiones

El límite de extensión del texto en el caso de una revisión será de 5 000 palabras.

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.

Incluya el número total de palabras que contiene su trabajo al comienzo del texto.

2. Idioma

El trabajo estará escrito en español o en portugués.

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.

Límite de autores: para los Artículos Originales se aceptarán hasta seis autores; para las Revisiones, hasta dos.

4. Carta de presentación (*)

5. Resumen

El artículo se acompañará con un resumen ("abstract") escrito en español o portugués 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.

Traduzca el resumen y el título del trabajo al idioma inglés. Esto permitirá difundir su trabajo entre todos aquellos profesionales que no leen español ni portugués e ingresan diariamente a nuestro sitio. *Si no está seguro de su traducción hágala revisar por un experto en lengua inglesa.* SIIC cuenta con servicio de traducción, que se pone a disposición de aquellos autores que lo requieran.

6. Título abreviado para cabeza de página

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. Si las siglas son poco usuales o novedosas deberá incluir una lista alfabética y su respectiva definición.

10. Citas bibliográficas (*)

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 DeCS y MeSH.

13. Ilustraciones, figuras y tablas (*)

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.

Cuando se informe sobre experimentos realizados en seres humanos o animales, los autores deben indicar si estos procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con los estándares éticos de experimentación. (*)

Vea los **Formularios** en <http://www.siicsalud.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 conflicto de intereses

Declare si existen o no conflictos de intereses, de acuerdo con las normas de estilo de *Vancouver*.

Vea el **Formulario** en <http://www.siicsalud.com/inst-castellano/conflictodeintereses.htm>

18. Formulario para la presentación del 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 (*)

21. Anticipo por correo electrónico (*)

22. Componentes del envío postal del artículo (*)

23. Direcciones de envío postal (*)

24. Revisión científica y notificación de la aceptación

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 acepte 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** en <http://www.siicsalud.com/inst-castellano/certificaciondeautoría.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.siicsalud.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.

25. Publicación impresa de la versión breve 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.

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. Incluya el número total de palabras al comienzo del texto y luego de las palabras clave (hasta tres). 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 indicando "Caso Clínico" en el asunto o "subject" y por correo postal. (*) Puntos 21 y 23

Formulario para la presentación del Caso Clínico

Para acceder al formulario pulse en <http://www.siicsalud.com/ccformcas.doc>

Cartas al Editor

Se aceptarán cartas que contengan comentarios o informes. Podrán incluirse hasta dos autores. *Cartas con comentarios sobre trabajos publicados en los dos últimos números de la revista Salud(i)Ciencia.*

- Las cartas serán cortas y directamente relacionadas con el artículo en cuestión y deberán ser presentadas dentro de los 90 días de la publicación del trabajo original.
- Tendrán un máximo de 400 palabras.
- Deberán tener hasta cuatro citas bibliográficas, una de las cuales será el artículo relacionado.

Cartas científicas con informes sobre una investigación original y novedosa o que contengan un informe de casística 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 expertos@siicsalud.com 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 expertos@siicsalud.com o por teléfono al 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305.

(*) Consultar en <http://www.siic.info/inst-castellano.htm>